

TÜRK İJİYEN ve TECRÜBÎ BİYOLOJİ DERGİSİ

Cilt : 8 — Sayı : 3

Hifzissıhha Okulu F. S.	
No. <i>a</i>	<i>88</i>

Turkish Bulletin of Hygiene and Experimental Biology
Revue Turque d'Hygiène et de Biologie Experimentale
Türkische Zeitschrift für Hygiene und Experimentelle Biologie

Vol : 8 No : 3

Günay Kalbacılık ve Gazetecilik T.A.O.
Ankara — 1948

İÇİNDEKİLER

1 — İkinci Dünya Savaşı yıllarında yurdumuzun tifüs durumu. Dr. Niyazi Erzin	5
<i>Typhus fever in Turkey in years of World war II.</i>	10
2 — <i>Rickettsia Burneti</i> (Q. humması) ve diğer rickettsialar, ... Dr. Muhtar Derman	18
<i>Rickettsia Burneti (Q. Fever) et les autres rickettsias.</i>	18
3 — Türkiye'de Brucellose mücadelesine esas teşkil edecek konular üzerinde araştırmalar Dr. Sait Bilâl Golem	20
<i>Recherches qui pourraient servir de base dans la lutte contre les brucellose in Turquie (Résumé)</i>	94
4 — Türkiye'de ilk boğmaca aşısı istihsalı ve bunun tatbikatından alınan neticeler. Dr. S. Payzın - Dr. N. Akay	110
<i>The Therapeutic and preventive effect of pertussis vaccin produced in Turkey (Summary)</i>	103
5 — Berger - Kahn teamüllü. Dr. S. Payzın - Dr. S. Okan	111
<i>Berger - Kahn test for diagnosis of syphilis</i>	115
6 — Orta Anadolu'da bir köyde Q humması salgını. Dr. S. Payzın	116
<i>Q fever epidemic in Ozanlık village</i>	124
7 — Fas, Ankara, İzmir çıkağlı Q. humması suşlarıyla bağışıklık de- neyleri. Dr. S. Payzın	126
<i>Cross immunity experiments with original Maroc, Ankara, Iz- mir Q. fever Strains</i>	130
8 — Hamurlu yiyecek maddelerinden çıkarılan yağın tetkik ve evsafının tesbiti. İsmail Güroğlu	138
9 — Türkiye'de halk sağlığı hizmetinde farmakoloji	136
<i>Pharmakologie im dienste der volksgesundheit in der Turkie</i>	155

İKİNCİ DÜNYA SAVAŞI YILLARINDA YURDUMUZUN TİFÜS DURUMU

Yazan :

Dr. Niyazi ERZİN

İkinci Cihan Harbine fiilen katılmamış olmamıza rağmen, harb ve sefalet hastalıklarının başında gelen Tifüsün tesirinden yurdumuz kendini kurtaramamış ve 1943 yılının ortalarında en yüksek haddine varan bir epidemi husulüne sebebiyet vermiştir. 1914 Birinci Cihan Harbindeki büyük can kaybına sebep olan salgına nazaran çok hafif geçirdiğimiz bu salgının yenilmesinde, Sağlık teşkilâtının aldığı sistemli mücadele tedbirlerinin ve ayrıca elimizde D.D.T. ve Tifüs aşısı gibi kuvvetli iki silâh bulunmasının rolü olduğu şüphesizdir. Yapılan mücadelelerde, vakaları erken haber alma işine ve bilhassa ötedenberi birer Tifüs mihrakı olduğu tesbit edilen yerlerde mevcut bütün imkânlarla arasız mücadele yapılmasına önemli bir yer verilmiştir.

Netekim 1942 yılının son aylarına kadar sporadik vak'alar halinde bulunan Tifüs hastalığı, birdenbire bir artma göstererek 1943 salgını meydana getirmiş ve 1944 yılının ilk aylarında bir evvelki senenin aynı aylarına nazaran daha tehlikeli bir salgın başlangıcı manzarasını almıştı. Biraz evvel işaret edildiği gibi, erken haber alma ve mihrak mücadelesine verilen önem sayesinde bu tehlikeli durum önlenmiş olmakla beraber, 1944 yılının son aylarından itibaren yeni bir artış göstermiş ve bu hal 1945 ortalarına kadar sürmüştür. Bununla beraber bu epideminin serpintileri 1946 sonuna kadar devam ederek 1947 yılında ancak harpten daha doğrusu 1942 den önceki duruma avdet edebilmiştir.

Buna göre 1940 senesinden itibaren artmaya başlayan Tifüs vak'aları daha ziyade mevzil ve küçük toplu vak'alar halinde 1943 yılına kadar devam etmiş ve yalnız bu yılda bütün yurda yayılma istidadını göstermiştir.

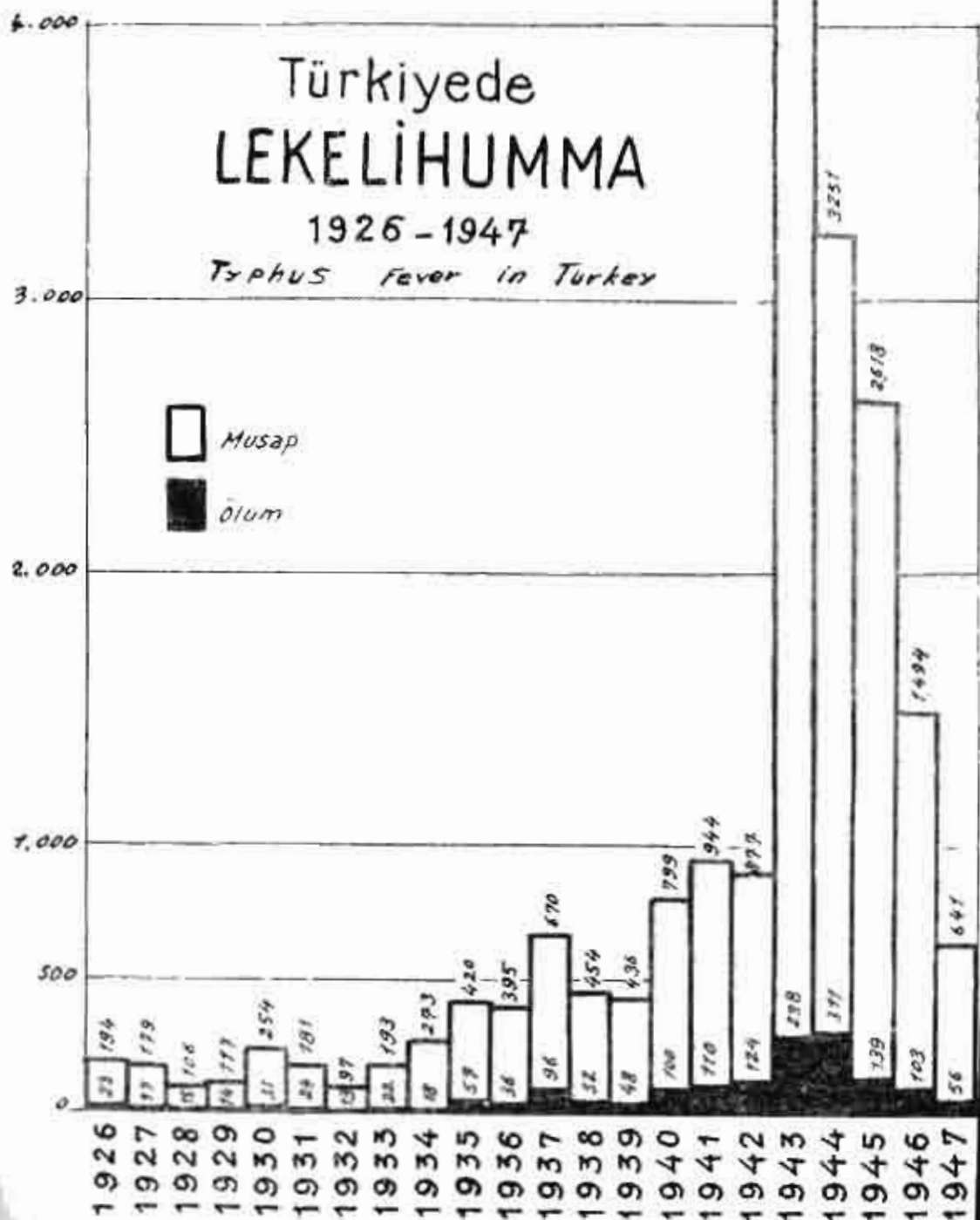
Aşağıdaki rakamlar aylara göre dağılmış olarak Türkiye'nin harpten evvelki lekelihumma seviyesini, harbin ilk 4 yılında 1943 epidemisinden önceki yüksek devre vasatlarını, genel nüfusun yüzbinde 23 ünü Tifüse yakalatan 1943 epidemisinden sonra 1944 yılında alınan ve 1945 yılından itibaren şiddetlendirilen mücadele tedbirleri sayesinde vak'aların nasıl azaldığını açık bir şekilde ifade etmektedir :

Türkiyede LEKELİHUMMA

1926 - 1947

Typhus fever in Turkey

□ Musap
■ Ölüm



Aylar	1928-1938 (ortalama)	1939-1942 (ortalama)	1943	1944	1945	1946	1947
Ocak	22	78	167	190	411	171	115
Şubat	20	123	269	334	395	234	100
Mart	15	98	436	571	421	266	67
Nisan	32	90	747	490	294	207	48
Mayıs	16	81	935	491	320	146	30
Haziran	15	61	785	210	198	77	31
Temmuz	12	35	339	188	105	33	24
Ağustos	11	19	110	120	96	58	45
Eylül	12	16	72	75	45	35	33
Ekim	13	17	75	93	72	63	29
Kasım	18	71	85	160	121	90	60
Aralık	25	70	122	329	176	116	59
Yekûn	211	759	4142	3251	2654	1496	641

Ancak harbin ilk 4 yılındaki, daha evvelki yıllara nazaran görülen sayı yüksekliğinin sebepleri arasında haber alma ve verme işinin daha ciddi bir şekilde takip edildiğini ve ondan evvel 11 yıldaki rakamların hakiki seviyeden düşük olduğunu kabul etmekte bir zaruret vardır.

Türkiye'de bu hastalığın yukardaki gibi, aylara göre gruplanması tetkik edilecek olursa âzami seviyenin, senenin ilk 6 ayında olduğu görülür. Bu suretle ilk altı aylık vak'aların ortalaması son altı aylık sayının 3 - 4 mislidir. Buna muvazi olarak vak'aların en çok görüldüğü ayların da yine ilk altı aylık devre içinde ve ekseriyetle Mart ayında toplandığı müşahede edilir:

1928-1938 onbir yıllık ortalama sayılarda âzami Nisan ayında (32 vaka)					
1939-1942 dört " " " " " Şubat " (123 ")					
1943 yılında Mayıs " (935 ")					
1944 yılında Mart " (571 ")					
1945 yılında " " (421 ")					
1946 yılında " " (266 ")					
1947 yılında Ocak " (115 ")					

Kanaatimize göre, bilhassa yolsuzluk yüzünden ve şiddetli kış aylarında kapalı bir vaziyette kalan bazı köylerde zuhur eden Tifüs vakalarının ancak yolların açılmasına rastlayan ilkbahar aylarında etrafa yayılmaya başlaması, vakaların bu aylarda çoğalmasına sebebiyet vermektedir. Bun-

dan başka, yine aynı sebeplerden bu gibi yerlerde kış aylarında vukubulan vakaların bir kısmının gizli kaldığını da hesaba katmak lâzımdır.

Yurdumuzdaki Tifüs durumunun epidemiolojisi bakımından, bu hastalığın genel nüfusa göre vaka ve ölüm sayısının tetkikini önemli görüyoruz:

Harpten önceki 5 yıllık devredeki ortalama durum şöyledir:

	vaka	ölüm
1935-1939 yıllarında senede ortalama	475	58
Genel nüfusa nisbeti (yüzbinde)	2.9	0.3

Harp içerisinde ve epidemiyıllarıdaki vaziyet ise şöyledir:

	Vaka	ölüm
1940-1944 yıllarında senede ortalama	2003	189
Genel nüfusa nisbeti (yüzbinde)	11.2	1

Bunu takip eden üç yıl ayrı ayrı nazarı itibare alacak olursa:

	Tifüs vakaları		Tifüsten ölüm	
	sayı	yüzbinde nisbeti	sayı	yüzbinde nisbeti
1945	2654	13.8	139	0.7
1946	1496	7.8	103	0.5
1947	641	3.4	56	0.3

Olduğu görülür. Bu rakamlar incelendiği takdirde harbe tekaddüm eden yıllarda genel nüfusumuzun her yüzbinde takriben 3 ü Tifüse yakalanmış olmasına karşılık harp yıllarında bu sayı 14 de kadar yükselmiştir. Harbin son yılı ile bunu takip eden yılda bu sayıda süratli bir düşme görülmektedir ki, bunun sebebini (harbin yarattığı ağır hayat şartları devam ettiği halde) yapılan ciddi mücadeleyle bağlamak mümkündür.

Ölüm nisbetinde görülen ve oldukça mühim olan ayrılığın sebebini, bu hastalığın epidemiolojisi üzerinde geniş ve güvenilir bir tetkike malik olmadığımızdan, kesin olarak ifade etmemize imkân yoktur. Ancak yer yer yapılan tetkiklerde yurdumuzun bilhassa Ege bölgesinde andemik Tifüsün (Tifüs Murin'im) de mevcut olduğunu ve yüzbin nüfusa isabet eden ölüm sayısında bu hastalığın mortalitesi lehinde bir rol oynadığını kabul etmek gereklidir.

Yurdumuzda Tifüsün diğer bulaşıcı ve salgın hastalıklara nazaran yeri ve mortalitesi

İhbarı mecburi hastalıklardan olup, yurdumuzda sporadik olarak gö-

rülen Tifo, Paratifolar, Dizanteriler, Menenjit epidemik, Difteri, Kızıl, Kızamık, Şarbon ve birkaç yıl öncesine kadar da Çiçek gibi belli başlı intani hastalıklar arasında Tifüsün yerini ve nisbetini incelemek gerek Epidemiyoloji ve gerekse bu hastalığın 1935 yılındanberi geçirdiği safhaları açıklamak bakımından faydalı olacaktır.

Geçen 13 yıllık istatistiklerde Tifüs mortalitesini, Tifüs vakalarının yukarıda yazılı hastalıkların genel sayısına nazaran yüzde nisbetini ve yine bu hastalıklardan ileri gelen ölüm sayısının Tifüse isabet eden yüzde nisbetini aşağıdaki cetvelde bir araya toplamış bulunuyoruz:

Yıl	Tifüs mortalitesi	Tifüs vakalarının diğer bulageti hastalıklar yekûnuna göre yüzde nisbeti	Tifüs ölümlerinin diğer bulageti hastalıklar ölüm yekûnuna göre yüzde nisbeti
1935	13.5	3.0	0.2
1936	9.1	2.4	2.3
1937	14.3	3.9	6.6
1938	11.4	2.5	2.9
1939	11.0	2.7	4.0
1940	12.5	6.0	8.4
1941	11.6	6.5	9.9
1942	14.1	6.2	10.5
1943	7.1	15.4	12.0
1944	9.5	13.2	15.6
1945	5.0	16.0	13.0
1946	6.8	11.8	10.7
1947	9.0	4.1	3.6

Buna göre:

1943 Epidemiyoloji yılından önceki devrede oldukça yüksek görülen Tifüs mortalitesi, aşı tatbikatına önem verildiği bu tarihten sonra göze çaracak şekilde bir azalma göstermiştir.

Buna karşılık, 1943 yılından evvel belli başlı intani hastalıklar arasında Tifüs nisbeti % 2 - 6.5 iken, bu nisbet epidemiyoloji yılı ile bunu takip eden yıllarda % 11.8 - 16.0 a kadar yükselmiş ve epidemiyolojinin tamamen ortadan kalktığı 1947 yılında harpten önceki nisbetine düşmüştür.

Buna muvazi olarak 1943 yılından evvel belli başlı intani hastalıklardan vukua gelen ölümlere nazaran Tifüs nisbeti çok düşük iken 1943 epidemiyoloji yılı ile bundan sonraki yıllarda bu nisbet % 10.5 - 15.6 ya kadar yükselmiş ve harp sonrasında, harpten evvelki durumuna düşmüştür.

TYPHUS FEVER IN TURKEY IN YEARS OF WORLD WAR II

Though Turkey did not take any active part in the second World War, an epidemic of typhus fever occurred in 1942 reaching its peak in the middle of the year 1943 and during the first half of 1944 the situation appeared even more serious than that of the previous year. Number of cases remained approximately the same until the first half of 1945, returning to the prewar level only in 1947.

Table I shows number of typhus cases in Turkey before the war and during the first four years of war preceding 1943 epidemic. Note the decrease in number in 1944 and 1945 which is mostly due to mass vaccination and D.D.T.:

Table : I

Months	1928 - 1938	1939 - 1942	1943	1944	1945	1946	1947
	(average of 10 years)	(average of 4 years)					
Jan.	22	78	167	190	411	171	115
Feb.	20	123	269	334	395	234	100
Mar.	15	98	436	571	421	266	67
Apr.	32	90	747	490	294	207	48
May	16	81	935	491	320	146	30
June	15	61	785	210	198	77	31
July	12	35	339	188	105	33	24
Aug.	11	19	110	120	96	58	45
Sept.	12	16	72	75	45	35	33
Oct.	13	17	75	93	72	63	29
Nov.	18	71	85	160	121	90	60
Dec.	25	70	122	329	176	116	59
	211	759	4142	3251	2654	1496	641

The Table II shows clearly that in Turkey most of the cases appear within the first half of the year and especially in March :

Table : II

Years	Number of cases	Months in which the incidence was highest
1928-1938 (average of 10 years)	32	April
1939-1942 (average of 4 years)	123	February
1942	935	May
1944	571	March
1945	421	March
1946	266	March
1947	115	January

I think this is largely due to the fact that, owing to the lack of communication the foci of infection which are found sporadically in Turkey, have no chance to spread to other parts of the country during winter months.

From the point of epidemiology of typhus fever in Turkey the incidence and death rate would give us important information; the situation during 5 years preceding the war :

	Incidence	Death rate
During 1935 - 1939 (average in a year)	475	58
Ratio to the whole population (per 100.000)	2.9	0.3
During the years war and epidemic it was :		
1940 - 1944 (average in a year)	2003	189
Ratio to the whole population (per 100.000)	11.2	1

When three years after 1944 are taken separately the results are as the following :

Table : III

Years	Incidence		Death rate	
	Number of cases	Average per 100.000	Number	Average per 100.000
1945	2654	13.8	139	0.7
1946	1496	7.8	103	0.5
1947	611	3.4	56	0.3

These numbers show clearly that 3 persons per 100.000 were ill with typhus in prewar years and the number of incidence increased up to 14 per 100.000 during the war.

In the last year of the war and during the years that followed number of cases showed a rapid fall, which I think, is greatly due to the sanitary measures taken so vigourously (vaccination, D.D.T., early information...).

The place of typhus fever among other infectious diseases (typhoid, para typhoid, dysenteries, meningitis, dyphteria, searlat fever, small pox):

It is very interesting to point out the place of typhus fever among other infectious diseases which are sporatically seen in our country; It may help to understand the epidemiology of the disease and its phases from 1935 up to now.

The following Table shows the incidence and mortality rate of typhus fever in comparaisn to other infectious diseases :

Years	Typhus mortality rate	Incidence as per cent of other infectious diseases	Mortality rate as per cent of other infectious diseases
1935	13.5	3.0	0.2
1936	9.1	2.4	2.3
1937	14.3	3.9	6.6
1938	11.4	2.5	2.9
1939	11.0	2.7	4.0
1940	12.5	6.0	8.4
1941	11.6	6.5	9.9
1942	14.1	6.2	10.5
1943	7.1	15.4	12.0
1944	9.5	13.2	15.6
1945	5.0	16.0	13.0
1946	6.8	11.8	10.7
1947	9.0	4.1	3.6

It is seen from the table abow that there occurred a considerable decrease in typhus mortality rate after 1943 when mass vaccination were carried out. And the incidence of typhus fever (as percent of other infectious diseases) which was only 2 % - 6.5 % before 1943 rose up to 11.8 % - 16.0 % in the following years returning to its prewar level only in 1947.

RICKETTSIA BURNETI (Q. HUMMASI) VE DİĞER RICKETTSIA'LAR

Dr. Muhtar DARMAN

1935 yılının Ağustos ayında, Avustralya'da Brisbane da Derrick özel bir tipde, ekseri mezbahada ve hayvan yetistirilen yerlerde çalışan insanlar arasında görülen, ateşli bir hastalık müşahade etti.

Sonradan yapılan araştırmalar sonunda bu hastalığın 1933 denberi bütün Queensland iline yayılmış olduğu anlaşıldı. İşte bu ilin ilk harfini alarak Derrick hastalığa Q. humması dedi.

Burnet hastaların kanlarını kobaylara sırnğa ederek hastalığı yapmanın bir Rickettsia olduğunu keşfetti. 1939 da Derrick bu Rickettsia'ya R. Burnetti adını koydu.

1940 da Smith ve Derrick hastalığın naklinde Hämaphysalis Humerosa adındaki genenin ara hayvanı olduğunu gösterdiler.

Sonradan Avustralya müellifleri bu geneden başka, Rhipicéphalus Sanguinus Ixodes Holocyclus, Hoemaphysalis Hispinosa, Boophilus Annulatus, Ornithodoros gurneyi gibi genelerin de ara hayvanı olabileceklerini buldular.

1935 yılında Birleşik Amerika'nın Montana hükümetinde Davis ve Cox Dermacentor Andersoni adındaki bir geneden kobay ve diğer laboratuvar hayvanları için patojen olan ve bujilerin seyreklerinden geçen bir Rickettsia ayırarak R. Diaforica dediler. Sonradan Davis ve arkadaşlarının yaptıkları bir çok deneyler ve çapraz immünitelerden sonra bu Rickettsia'ların Q. humması Rickettsia'sının aynı olduğunu gördüler. Bunların adına da Amerika Q. humması dendi.

Son yapılan Amerikan müelliflerinin yayınlarına göre, atipik pneumonie tarzında gidiş gösteren bir hastalığın epidemik şeklinde bu harbde Atina'daki Alman erleriyle sivil halk arasında keza İtalya'daki İngiliz ve Amerikan erlerinde görüldüğü bildiriliyor.

1944 yılında Atina'da Balkan gribi adı verilen ve epidemik tarzda seyir eden bu hastalık, enflüenzaya benzemiyor, 20 gün kadar sürüyor, radyografide akciğerlerde açık lezyon gösteriyormuş.

Atina Pasteur enstitüsünde Caminopetros bu hastalardan, kobaylarda ateşli bir hastalık husule getiren ve bu hayvanların kanında, bazı uzuvlarında bulunabilen bir virüs elde etti. Bu elde edilen virüs Amerika tifüs komisyonu üyesi Dr. Albay Zarofonetis tarafından Amerika ordusu solonum aygıtı hastalıkları inceleme komisyonuna gönderiliyor. Burada yapılan incelemeler sonunda bu virüsün de Q. hummasının âmili olan R. Burneti'nin aynı olduğu ve hastalığın da Q. humması olduğu anlaşılıyor.

İtalyadan Virginie'ye giden Amerikan erleri arasında bir salgınla, yine bir vakada Panama'da görülmüşse de ne Atina epidemisinde, ne İtalya'da ve ne de Virginie'de ara hayvanı olabilecek enfekte bir hayvan tesbit edilememiştir. Bunların dışında Güney Fas'da ve bilhassa Goulminie mintakasındaki genelerde pek çok R. Burneti bulunmuşsa da henüz insandan tecrit edilememiştir.

Bizde Enstitüde Q humması üzerine çalışmaktayız. Fas Pasteur enstitüsü müdürü sayın prof. Georges Blanc isteğimiz üzerine 8 X.11:47 tarihli tüp içinde R. Burneti ile enfekte edilmiş rhipicephalus sanguins genelerini göndermek lütfunda bulundu.

Bu hayvanları evvelâ alkolde iyice yıkadıktan sonra steril tuzlu suda bir müddet beklettik ve tuzlu suda steril havanda ezip iki kobayın peritonuna iki kobayın da derisi altına şırınga ettik. Gerek periton ve gerekse cilt altına şırınga edilen hayvanlarda üçüncü günden itibaren ateş yükseldi 4 - 5 gün içinde 41 dereceyi buldu ve 10 uncu günden itibaren ateş normale düştü. Hayvanlar ölmedi. Bunlardan birisini virüs şırıngasının altıncı günü 40,8 ateş üzerinde iken öldürdük, otopside: deri altında şırınga ettiğimiz yerde büyük bir irtişahla, buraya yakın lenf bezelerinin şişdiğini gördük, buraya yapılan frotilerde bol Rickettsia vardı. Dalak 3 - 4 misli büyümüş, üzeri iltihaplı (Rérisplénite) frotilaerinde bol Rickettsia görünüyordu. Keza karaciğer de büyümüş, çevresi iltihaplı, üzerinde yer, yer sarı benekler (istihalevi olması muhtemel) var, sair uzuvlarda gözle görülebilen başka bir belirti görünmüyordu. Enfekte edilen hayvanların kanlarında kültür denecek kadar bol Rickettsia bulunuyordu.

Bu hayvanın dalağı emülsiyonu ile yaptığımız ikinci pasajda, ateş yine üçüncü günü normal geçti, kuluçka devrini kobaylarda bidayette daima üç gün olarak tesbit ettik.

Dördüncü pasajdaki bir kobayın kanını stéril şartlar altında doğrudan doğruya kalbden alarak hazırlanmış civevli yumurtalara ekdik. Altı gün sonra açılan yumurtalarda bir öreme yoktu. Temiz olanlarından tek-

rar yumurtaya ekdik, ancak üçüncü pasajda başlayan öreme, dördüncüde saf kültür haline geldi.

R. Burneti: tarihi tifüsün âmili R. Prowazeki'ye nazaran daha büyük Casténida usuliyile daha fazla boya alıyor, yumurta kültürü de daha kolay, ekime daha müsait. Yumurta kültürünü kobaylara deri altından şırınga ettik, ateş ikinci günü yükseldi ve hayvan altıncı günü öldü.

Yumurta kültürü ile, kobaylarda hastalığın kuluçka süresi bir gün daha azaldı. Hayvandan hayvana yapılı pasajlarda kobaylar ölmezken yumurtadan geçen virüsün virülansı arttı hem kuluçka süresi azaldı, hem de hayvanları öldürmeğe başladı, 25 inci pasajdan itibaren yumurtadan geçen virüs, çok fazla virülans kazandı, şırıngadan 24 saat sonra kobaylarda ateş yükseliyor, 6 - 7 inci günü ölüyorlar. 29 uncu pasajda: hastalık devresi 4 - 5 güne indi, bu müddetten sonra kobaylar muntazaman ölmeğe başladılar.

Bu durum karşısında şusu kaybetmemek için bir taraftan yumurta pasajlarına hız verdik. Hazırladığımız kültürlerle yapılan antijenle, kompleman fikjasyon deneyleri çok iyi sonuç verdi. Nümune hastahanesinde kontrol servisine gelen seromlarla yapılan deneylerde hastalığın memleketimizde de bulunduğu anlaşıldı.

Rickettsia Burneti'nin laboratuvarımızda mevcut R. Prowazeki ve R. Mooseri ile olan münasebetlerini inceledik:

Deney: I — Ellimizde mevcut muhtelif R. Prowazeki susları ile enfekte edilmiş ve hastalık geçirmiş 20 kobayı, 40 gün sonra, R. Burneti ile enfekte edilmiş ve ateş üzerinde bulunan iki kobayı öldürerek dalaklarını 1/10 oranında olmak üzere fizyolojik seromla havanda ezip, her birine ve ayrıca dört şahit kobaya da, I.c.c. şırınga ettik.

Gerek şahit ve gerekse evvelce R. Prowazeki yani tarih tifüs âmili ile enfekte edilmiş kobaylarda, iki gün sonra ateş yükseldi ve 6 - 7 gün içinde ateş düşerek enfeksiyon sona erdi. Hiç bir hayvan ölmediği gibi, ateşi çıkmayan hayvan da olmadı. Bu sonuca göre, bu iki Rickettsia arasında çapraz (croisée) bir muafiyetin bulunmadığı anlaşıldı.

Deney: II — Evvelce R. Burneti şırınga edilmiş ve enfeksiyon geçirmiş 15 kobayın beşine ilk virüs şırıngasından 30 gün, diğer beşine 50 gün, son kalan beşine de 65 gün sonra tekrar R. Burneti periton içinden (1/10 oranında sulandırılmış enfekte dalak sübjesi) I.c.c. şırınga ettik.

İlk enfeksiyondan 30 gün geçmiş olanlarda: iki gün sonra ateş yük-

seldi, fakat hayvanların hiçbirinde 40,5 geçmedi beşinci günü de dışıdı. Bu duruma göre, hastalık ilk enfeksiyona nazaran, biraz daha hafif gidiş gösterdi ise de hayvanlarda 30 gün zarfında muafiyetin henüz tamamiyle teessüs etmediği anlaşılıyor.

50 gün sonra ikinci defa virüs şırınga ettiklerimizde: hepsinde üçüncü günü ateş yükseldi, fakat hiç birinde 40,2 yi geçmediği gibi iki günden fazla da devam etmedi. Yani enfeksiyon çok siliik bir tarzda geçti. Bu duruma göre, muafiyetin 50 gün zarfında tamamen değilse de oldukça yerleştiği anlaşıldı.

65 gün sonra şırınga ettiğimiz diğer beş kobayın hiç birisinde ateş yükselmedi, yani hayvanlar hastalanmadılar. Şu halde R. Burneti ile enfekte edilen kobaylarda aynı virüse karşı muafiyet ancak, en az iki aydan sonra husule gelebilmektedir.

Deney: III — R. Mooseri (fare tifüsü) ile enfekte edilmiş ve hastalık geçirmiş 10 kobayın dördüne, 30, dördüne 40 diğer iki tanesine de 20 gün sonra periton içine l.c.c. R. Burneti ile enfekte dalak emülsiyonu şırınga ettik. Sadece ilk enfeksiyondan 20 gün sonra şırınga edilen iki kobayda bir günlük 40,1 ateş görülöü, diğerlerinde ateş hiç yükselmedi. Şahit dört kobayda tipik enfeksiyon tablosu husule geldi.

Gerçi R. Burneti ile diğer Rickettsia'lar arasında çapraz muafiyetin bulunmadığı hakkında yayımlar varsa da bizim deneyimizin birinci safhasında 20 gün kadar kısa bir zamanda bile muafiyetin meydana geldiği anlaşıldı. Bu işi biraz daha derinleştirmek için aynı deneyi ters şekilde yaptık.

Deney: IV — R. Burneti ile enfekte edilmiş beş kobayın üçüne 30, ikisine de 20 gün sonra tifüs müren Rickettsia'si şırınga ettik. Diğer iki şahitte tipik 41 dereceye kadar ateş yükselmek şartıyla enfeksiyon husule geldiği halde, 30 gün sonra şırınga ettiklerimizde ancak iki gün süren 40,2 ve 20 gün sonra şırınga edilenlerde ise, 40,4 kadar yükselen bir günlük ateş görülöü.

Birbirine ters tarzda yapılan bu iki deneyle Rickettsia Mooseri ve Rickettsia Burneti arasında çapraz muafiyetin bilhassa Müren tifüsü ile aşılannmış kobaylarda mevcudiyeti anlaşılmaktadır. Enstitüde kobydan, bu deneyleri yaparken, biraz sıkıntımız vardı, fazla sayıda hayvan üzerinde çalışamadık. Bu önemli konuyu daha derinleştireceğiz.

Deneylerimizi özetlendirelim:

I — *Rickettsia burneti* diğer *Rickettsia*'lara nazaran daha biraz büyük, daha dayanıklı ve yutarda rüseyini kültürüne daha elverişlidir.

II — *Rickettsia Burneti* ile, R. Prowazeki arasında çapraz bağışıklık yoktur.

III — *Rickettsia Burneti* ile enfekte edilen kobaylarda, aynı *Rickettsia*-ya karşı muafiyet ancak iki ay sonra husule gelebilmektedir.

IV — *Rickettsia Mooseri* enfeksiyonu geçiren kobaylar 20 - 30 gün sonra R. Burneti ile enfekte edilemezler muafiyet kazanmışlardır.

V — R. Burneti enfeksiyonu geçiren kobaylar 20 - 30 gün sonra R. Mooseri şırınga edilirse, enfeksiyon bir iki günlük çok silik bir ateşle seyr eder.

RICKETTSIA BURNETTI (Q. FEVER) ET LES AUTRES RICKETTSIAS,

Dr. Muhtar DARMAN

Au mois d'août 1935, Derrick observait à Brisbane, en Australie un certain nombre de cas d'une maladie febrile, Cette maladie touchait à peu près exclusivement des gens employés aux abattoirs ou des éleveurs. Plus tard une enquête montrait que cette maladie n'était point nouvelle, mais qu'elle avait déjà été vue dès 1933, et qu'elle était répandue dans tout le Queensland d'où le nom de Q. fever que Derrick lui donna.

En inoculant aux cobays du sang des malades, Burnett découvrait que l'agent pathogène était une Rickettsia à laquelle Derrick en 1939, donnait le nom de R. Burnetti.

En 1940 Smith et Derrick montraient que la tique hémaphysalis humerosa était l'agent de la maladie, Les auteurs Australienne montraient également qu'il était possible d'infecter d'autres ixodidés tels que Rhipicephalus sanguineus, ixodes holocyclus, Hémaphysalis bispinosa, Boophilus annulatus et ornithodoros gurneyi.

En 1935, aux Etats-Unis, dans l'état de Montana, Davis et Cox isolaient de tiques appartenant à l'espèce Dermacentor Andersoni un virus filtrable. Le virus était pathogène pour le cobay et d'autres animaux de laboratoire. Cox l'a nommé Rickettsia diaporica.

Plus tard Davis et ses collaborateurs après avoir fait beaucoup d'épreuves et d'immunisations croisées entre les Rickettsias, ont admis leur identité et donné le nom de Q. fever Américaine.

Une récente publication faite par divers auteurs Américains nous fait connaître des épidémies de grippe avec syndrome de pneumonie atypique, épidémies qui ont sévi en Grèce dans la population civile, et l'armée Allemande, qui ont touché l'armée Anglaise et l'armée Américaine en Italie.

C'est en 1944 qu'une grippe, dite grippe de Balkan différente de l'influenza, pouvant durer plus de vingt jours et s'accompagnant de lésions pulmonaire apparentes à la radiographie, sevit à Athènes, Caminopetros isole et étudie, à l'Institut Pasteur d'Athènes, un virus qui donne une ma-

ladié febrile au cobay. Le virus est envoyé par Zarafonotis à la comission d'étude des maladies respiratoires de l'armée Américaine. C'est alors que le virus est déterminé comme étant une *Rickettsia* identique à celle de la Q. fever. Une épidémie analogue est observée en Virginie sur des troupes rapatriées d'Italie.

Nous avons aussi travaillé sur le *R. Burnetti* envoyé par le prof. Georges Blanc dans le tique *Rhipicephalus sanguinus*. Après avoir nettoyé les tiques dans l'alcool et le serum physiologique, nous les avons broyées et injectées aux cobays par la voie sous-cutanée et intra-péritoine. A partir du troisième jour la température des animaux s'éleva dans 3-4 jours a atteinte jus'qu'à 41 degré.

Dans l'otopsie des animaux infectés, on a constaté une infiltration, contenant beaucoup de *Rickettsia* dans le lieu d'injection, une rate gandie 3 -1 fois de son volum naturel, ajouté prispilénite. Le foie aussi était un peu grand, dans les frottis des organes et du sang on voyait toujours de *R. Burnetti* en forme culture.

Nous avonsensemé dans les oeufs embryonnés du sang d'un cobay infecté par le virus de troisième passage. Après trois passages des oeufs les *Rickettsias* se montraient. *R. Burnetti* en général cultive aisément sur le membran du jaune des oeufs embryonnés et se colore plus foncé par le methode de Casténida. La température des cobays infectés par la culture et par la voie intra-péritoine, s'élève dès le deuxième jour et la plupart des animaux meurent en 5-6 jours de l'infection.

Par nos cultures qu'on a pu préparer l'antigène et faire deviation du complément et l'agglutination avec les serums des malades suspects, et enfin on a pu constater l'existence de maladie chez nous aussi.

Nous avons fait des épreuves sur l'immunisation croisée entre le *R. Burnetti* et les *R. Mooseri*, *Prowazeki*. Nous écrivons succinctement ci-après les résultats obtenus.

I — Il n'existe pas d'immunisation croisée entre le *R. Burnetti* et le *R. Prowazeki*.

II — L'immunisation, contre le même virus, des cobays infectés par le *R. Burnetti*, se produit en deux mois.

III — Après 20 - 30 jours de l'infection du *R. Mooseri*, les cobays ne peuvent être infectés par le *R. Burnetti*, ils sont tous immunisés.

IV — Si l'on infecte, après 20 - 30 jours, par le *R. Mooseri*, les cobays déjà infectés par le *R. Burnetti*, l'infection prend une allure abortive la température faible se perd dans deux jours.

TÜRKİYE'DE BRÜSELLOZ MÜCADELESİNE ESAS TEŞKİL EDECEK KONULAR ÜZERİNDE ARAŞTIRMALAR (x)

Vet. Dr. Sait Bilâl GÖLFEM

Veteriner teşkilâtımız brüselloz konusunu ele almış bulunuyor. Bu mücadelenin yalnız sığırlara inhisar etmeyip, bütün hayvanlara teşmil edilmiş olmasını çok arzu ederdik.

Brüselloz meselesi yalnız iktisadî bir mevzu olmadığından, insan sağlığını tehdit ettiği cibetle, ergeç mücadelenin diğer hayvanlara teşmili zaruretini anlaşılacaktır.

Brüselloz, memlekete sonradan girmiş bir hastalık değildir. Bu hastalık, Hipokrat tarafından bildirilmiş olduğuna nazaran, bir Akdeniz memleketi olan Türkiyemizi de çok eskidenberi enfekte memleketler arasında saymak icap eder. Brüsellozlar hakkındaki yazılarımızda bu hususu daima tebarüz ettirmiş bulunuyoruz (1).

İnsanda olsun, hayvanda olsun brüselloza Türkiyenin her tarafında tesadüf edilmiştir. Bu da, Dr. Şerafettin (2) gibi bilgilerin zannettiklerinin aksini, memleketimizde hastalığın yeni olmadığını isbat eder. Testislerin büyük bir kısmı serolojikman, diğer kısmı bakteriyolojikman, kat'î olarak, tesbit edilmiştir.

Millî bibliyografiyi derlemek kolay olmuyor; bu hususta müracaat edecek maalesef ne bir neşriyat ne de bir müessesemiz var. Hekim ve veteriner meslektaşlarımız tarafından çıkarılmakta olan dergilerden birisi bu işi üzerine almak suretiyle büyük hizmetler edebilir.

Memleketimizde brüselloz hakkındaki neşriyatından haberdar olduğumuz bilgileri sıralarken, arzumuz hilâfına, isimlerini bildiremediğimiz yazarların bizi affetmelerini dilerim:

S. Vehbi ve F. Zekâi (3), Turgut Argun (4), L. Sabri (5), K. Şakir (6), Egeli (7), Köylüoğlu ve Aktan (8).

Bir hastalıkla mücadeleye başlanırken esaslı bilgi ve etütlere ihtiyaç vardır. Bu etütler tamamlandı, önceden bütün teferrüatıyla tesbit edilen

(x) Bu travayımız 1946 senesi 12 - 22 Ekiminde toplanan 2 ci Millî Türk Mikrobiyoloji Kongresine takdim edilmiştir.

proğram ile başlanan mücadelenin muvaffakiyetle neticeleneceğinden kimsenin şüphesi kalmaz. Biz de bu düşünce ile, memleketimizde mücadeleyi yapacak mütebassıslara bir faydası olur ümidiyle sero-aglütinasyonda standardizasyon işi üzerinde **Office International des Epizooties**'nin nezareti altında muhtelif memleketlerde yapılmış çalışmaları ve milli bir standart usulün kurulmasında faydası olması cihetiyle memlekette brüselloz teşhisi yapmakta olan enstitülerin çalışma tarzları, mukayeseli olarak, bildirilmiştir. Bundan sonra seroaglütinasyonla teşhiste rolleri olan faktörler mütalaka edilerek ehemmiyetleri bittecrübe meydana konmuştur. Bu faktörler nazarı itibara alınmak suretiyle kurulacak milli bir standart seroaglütinasyon usulünün brüselloz mücadelesinde muvaffakiyet temin edeceğine inanımız vardır.

Brüselloz mücadelesinde, sütün serolojik muayenesinde verilecek kararlarda çok temkinli olmayı icap ettiren sebepler mevcuttur. Bu husustaki araştırmalarımız seroaglütinasyondan başka diğer teşhis yolları aramamızı icap ettirmektedir.

Serolojik teşhislerin aksadığı herkesce malumdur. Bundan maada, serolojik muayeneler, hususi laboratuvarlara ve zorlu çalışmalara ihtiyaç göstermektedir. Bu sebeple teşhiste allerjik usul de pratiğe konmuştur. Biz allerjik teşhiste, tüberküloz teşhisinde muvaffakiyetle kullanılmakta olan, intradermal çift zerk usulünü ileri sürmüş bulunuyoruz.

Bu yazımız brüselloz mücadelesiyle yakından alakası olanları ilgilendirmektedir. Diğer meslektaşlarımızı bu yüklü travayı okumak zahmetinden kurtarmak maksadıyla neticeler cetveller halinde gösterilmiş ve son VI cı kısımda araştırmalarımız hülâsatın arz edilmiştir.

I — Brüsella'da Serodiagnostik

Brüselloz'un teşhisi bahis mevzuu olunca: Komplement tesbiti, aglütinasyon, flokülasyon, presipitasyon gibi birçok usüller akla gelir. Brüselloz teşhisinde bu usullerin hepsi kullanılmış ve kullanılmakta ise de en pratik olan aglütinasyon teamülü, esas itibariyle, bütün dünyaca kabul edilmiş ve hastalık mücadelesi bu usule istinat ettirilmiş bulunuyor.

Aglütinasyon teamülü ile teşhiste esas, serumda mevcut aglütinlenir, spesifik antijenler karşısında meydana koymaktan ibarettir. Fakat, antijen ile antiserum birleşmesi, bir asid ile bazın kimyevi birleşmesine benzer. Bunlar tamamıyla başka başka kanunlara dayanan fizikoşimik hâdiselerdir. Bu kanunlar bizce tamamıyla bilinmediğinden; ki serolojik teşhiste pek çok zorluklarla karşılaşyoruz.

Serolojik teşhisteki sonsuz faktörlerin bir kısmını bildiğimiz cihetle, bu bilinenlere dayanılarak, mümkün olduğu kadar yeknasak bir aglütinasyon usulü tesbit ile yekdiğerine yakın neticeler alınanın çareleri aranmıştır. Bu hastalığın mücadelesi ile çalışan müessese ve laboratuvarlar, muayyen antijenlerle çalışma prensibini kabul suretiyle millî bir standart teşhisi usulünü tesbit etmişlerdir. Bu sahada daha ileri gidilerek beynelmil bir standart usulün tesbiti etrafında çalışmalar da yapılmıştır. Bu ise, Paris'teki Office International des Epizooties teşkilâtı önayak olmuş ve dünyaca tanınmış ilim adamlarıyla müesseseleri bu işle uğraşmağa memur etmiştir. Araya, son dünya harbi girmemiş olsaydı bu mesele halledilmiş olacaktı.

Memleketimizde serolojik teşhis usulleri henüz ele alınmış değildir. Millî bir standart usulümüz yoktur. Her enstitü ve laboratuvar adamlarımızın kendilerine mahsus bir usulü olduğundan teşhis kriterleri değişiyor. Bu hâl tıp âleminizde o kadar çok göze çarpan bir karışıklık yapmıştır ki, kliniklerimizde laboratuvarlarımıza karşı bir itimatsızlık sezilmektedir. Hatta, laboratuvar adamlarımızın ilmi kıymetlerine şüphe ile bakılmağa başlanmıştır. Seroloji hakkındaki bilgileri dar olan klinikçiyi bu itimatsızlık, şüphe ve kanaatlerinde haklı görmek lâzımdır.

Laboratuvarlar, klinikçiyi tatmin edebilmelidirler. Bu da her laboratuvar da aynı neticenin alınabilmesiyle kabildir. Halbuki bugünkü durumda laboratuvar ve müesseselerimiz bunu yapamamaktadırlar. Bir laboratuvarın verdiği neticeyi diğerrinin yalanladığı nadir değildir. Bunda, iki laboratuvar da haklıdır. Zira birisi, kullandığı usul ve teşhis kriteriyle neticeye müsbet, diğeri de başka usul ve teşhis kriteriyle menfi neticeye varmıştır. Fakat, klinikçiyi alâkadar eden şeyin, kendisine kanaat verici bir netice olacağı göz önüne alırsa, bu iki laboratuvar hakkındaki kanaatin ne olacağı kolayca anlaşılabilir.

Memleketimizde serolojik teşhis usullerinin birleştirilmesi işi çok gecikmiştir. Bu işin ciddi olarak ve bir an evvel ele alınması lâzım geliyor.

Frenginin serolojik teşhisi meselesi nisbeten daha kolaysa da, diğerr hastalıkların aglütinasyonla teşhisi meselesi daha fazla ve ciddi çalışmalarını icap ettirecektir. Zira frengi teşhisinde kullanılacak antijenlerin ve usulün her laboratuvar da aynı olmasını temin etmekle aynı neticelerin elde edilmesi mümkün ise de, aglütinasyon ile teşhislerde bu iş daha zordur. Çünkü, herhangi bir yabancı memleketin kendisi için tesbit ettiği teşhis usulünü ve kriterini aynen bizim de kabul etmemize imkân yoktur. Faraza, tifonun pek nadir bulunduğu bir memlekette 1/20 aglütinasyon nisbetinin müsbet bir kıymeti olabilirken, tifonun andemik olduğu ve aşının pek

sık tatbik edildiği diğer bir memlekette 1/100 nisbeti ve hattâ daha yüksekliği de şüphe ile karşılanabilir.

Bizim memlekette aglütinasyon ile teşhiste hangi nisbetin müsbet olarak kabul edilebileceğini tayin edebilmek için ciddi çalışmalara lüzum vardır. Fakat, ünük bir teşhis kriteri tesbit edilinceye kadar bütün bu laboratuvarların aynı usul ve aynı antiijenlerle çalışmalarını sağlamak lâzımdır.

Brüseloz, bütün dünyada insanlar için her gün artan bir tehlike teşkil ettiği gibi ekonomik noktadan da ihmâl götürmeyen bir hastalık olduğundan mücadelesine ehemmiyet verilmiştir. Memleketimizde ise bu hastalıkla, yalnız ekonomik tarafı göz önüne alınarak mücadele edilmekte ve insan sıhhatini alâkadar eden tarafı ihmâl edilmiş bulunmaktadır. Buna sebep de bugüne kadar bu hastalığın insanlar için teşkil ettiği tehlikesinin tebarüz ettirilmemiş olmasıdır. Bu son zamanlarda hastalık vak'alarının insanlarda sık sık görülmesi, sağlık teşkilâtını hayvan brüselozu ile daha yakından alâkadar kılabacak ve veteriner teşkilâtını da sistematik mücadeleye sevkedecektir.

Brüselozun aglütinasyonla teşhis usullerindeki değişikliğin sebepleri

Brüselozun, aglütinasyonla teşhis usulleri çok değişiktir. Bundan dolayı, bir direksiyon altında çalışan veteriner enstitülerinde ve laboratuvarlarında dahi neticeler pek değişik oluyor. Bu değişikliğin başlıca sebepleri şunlardır:

1 — Antijen olarak alınan süspansiyonun ihzarında kullanılan süşun aglütinabilite kudreti, bu süspansiyonun ihzarındaki kültürün genç veya yaşlı oluşu, ihzar tarzı, kesafeti ve muhafazasındaki farklar;

2 — Serumu elde edilmek üzere kanalma zamanında hayvanın hassasiyeti, kanın batı veya seri tahassürü, tahassür esnasındaki hararet, kabin temizliği, nakil esnasında çalkalanma, kanın alınışı ile aglütinasyonun yapıldığı arasında geçen zaman, serumun küreyvatla temasının uzaması neticesi hejoliz, serumda mikropların üremesi, kan yuvarlarının serumda bulunuşu;

3 — Reaksiyonun yapıldığında, serumun sulandırılış tarzı, sulandırmanın tuzlu suda veya süspansiyonda yapıldığı, etüvde veya oda derecesinde bırakılışu, yapıldığı ile okuma arasında geçen zaman, okumanın gözle veya aglütinoskopta yapıldığı;

4 — Reaksiyondan alınan neticeye göre, neticet hakkında karar vermektir.

Bu mevzular üzerinde durmanın faydalı olacağını sanıyoruz:

Aglütinasyonda kullanılacak suş — Aglütinasyonda kullanılacak suşun S tipinde olması lâzımdır. Zira R tipindeki suşlar kolay aglütine olduklarından, menfi serumlarla da yüksek aglütinasyon verirler. Bazı suşlar oto-aglütinabildirler. Bu gibi mikropların süspansiyonları, kaynayan benmaride iki saat tutulduktan sonra kendiliğinden aglütine oldukları görülür (Wilson) (9). Bu gibi R tipindeki mikroplar 1/500 tripaflavin ve 1/100 kinozolla da aglütinasyon verirler. Bazı laboratuvarlar birkaç suş ile hazırlanmış antijenler kullanılmaktadır.

Brüsellaların, her mikropta olduğu gibi, serumlara olan alakası bir olmadığından muhtelif suşlarla çalışma tercih edilmektedir. Bununla beraber, muhtelif suşlarla yapılan antijenler, serum muvacehesinde hepsinin aynı derece aglütine olmaması neticesi, müsbet aglütinasyonun derecelendirilmesinde müşkülâta mâruz kalınmaktadır.

Süspansiyonlardaki brüsellalardan birisinin, aglütinasyonu yapılan serumla karşı alakası az veya hiç olduğu zaman, diğer suşların aglütine olması neticesi, bir aglütinasyon vukubulacaksa da, bir berraklaşma busule geimiyecektir. Diğer taraftan, yalnız bir suşla çalışıldığında, mikrobu serumla karşı olan alakasızlığı yüzünden, aglütinasyon neticesinin hakikata uygun olmaması da muhtemeldir; ancak, bu maksat için kullanılan suş, uzun tecrübelerden sonra seçilmiş olduğundan bu gibi hâdiselere daha nadir tesadüf edilir. Tek bir suş ile çalışıldığı zaman aglütinasyon neticesi vazih olduğu gibi tanımlân şahit dilüsyonlarla mukayesesi de mümkündür. Arada sırada tek koloni düşürerek S tipindeki kolonilerin seçilmesi lâzımdır.

Kültür vasatı — Mikrobu biyolojik hali üzerinde, vasatın tesiri büyük olduğuna göre, aglütinabilitesi üzerine de tesiri olacağı pek tabiidir. Stabelforth'a (10) göre, aynı mikrop, karaciğer veya ot buyonu ile yapılmış bir jelozla ekildiğinde tahavvül gösterebileceği gibi, değişik menşeli karaciğerli jelozda ve hattâ Roux şişçelerindeki kültürler arasında aglütinabilite cihetinden fark vardır. Şu hale nazaran, antijen olarak kullanılacak süspansiyonların mutlak surette aynı evrafta olmasını temin için, imkân dairesinde, gayeye yaklaşıp evsafın olmasının teminine çalışılmalıdır.

Süspansiyon yapmak maksadiyle hazırlanmış Roux şişçelerindeki jelozun rutubetini gidermek maksadiyle etüvde 48 saat bekletildikten sonra ekilmesi tavsiyeye sayandır. Brüsella ile ekilmiş Roux şişçelerinin, etüve konurken, jelozun üstte gelecek şekilde çevrilmeleri şarttır.

Çok taze vasatın satlı fazlasiyle ratıp olacağından, ekilmiş olan mikrobu S evsafını değiştirerek R evsafına doğru gideceğinden aglütinasyon neticeleri üzerine tesiri pek büyük olur. Rutubetin, brüsellaların dissos-

yasayonunda ralı çok büyüktür. Buna binaen, mayı vasattan geçirilmeme-
li veya fazla rutubetli sulp vasatlar kullanılmamalıdır.

Vasata, serum gibi proteiti bakımından zengin maddelerin ilâvesi de
brüsellanın evsafında değışmeler husule getirebilir. Vasattaki değışme-
lerin de tesiri olabileceğinden, vasatın terkiibinde ve hazırlanmasında de-
ğışiklikler yapılmıyarak hep aynı vasatın kullanılması şayarı tavsiyedir.

Kültür vasatının pH ının tesiri de mühimdir. Yüksek pH lı vasatlar
brüsellanın dissosyasyonunu kolaylaştırır. En müsait pH, 6.4 ile 7 arasın-
dadır.

Kültürün yası — Umumiyetle, süspansiyonu yapılacak brüsella kültü-
rünün tam neşvünemesi beklenir (Stabieforth ve Amerika Birleşmiş Dev-
letleri avortman komisyonu). kültürün üremesi 2 - 3 günde tamamlandı-
ğundan, daha fazla bekletilmeden sulandırılması muvafıktır. Frei (11) gi-
bi bazı ünlüler 24 saatlik kültürler kullanmaktadırlar. Bize kalırsa, 24 sa-
atte brüsellaların neşvünemesi tamam değıldir; 48 saatte üreme kâfi de-
receyi bulduğıu eibetle, 72 saat beklemeye de lüzum yoktur.

Brüsella süspansiyonunun ibzarı — Jelozun sathındaki kültürü yıka-
yıp toplamaadan evvel kültürün evsafını gözle muayene ederek ve beher
Roux şişesinden bir mikroskop muayenesi yaparak saf olmayan kültürle-
ri bertaraf etmek lâzımdır.

Süspansiyon hazırlanmasında kullanılan tuzlu su, binde 8,5 - 9 tuzu
ihtiva etmelidir. Bazı laboratuvarlar süspansiyonu binde 5 fenolu havi tuz-
lu suda yaptıklarından brüsellaları öldürmek için ısıtmağa lüzum gör-
mezler. Jelozun sathındaki kültürü yumusatmak için tuzlu su ile teması
uzatmakta faide yoktur. Birleşik Amerika Devletleri, Avortman Komis-
yonu bu teması 3 - 4 saat kadar uzatılmasını tavsiye eder. Bu kadar uzun
temas, mikropları jelozun sathından ayrılmasını kolaylaştırırsa da süs-
pansiyonlara jeloz geçeceğinden mahzurludur. Aglütinasyon taamülü fi-
ziko-simik bir hâdisedir. Sulandırılmış agorın brüsellaları aglütine ettiğini
ve bunların aglütine olmalarını kolaylaştırdığını Fitch ve arkadaşları (12)
göstermişlerdir.

Süspansiyon toplanırken, parauk, cam pemuğu veya birkaç kat tül-
bentten süzerek jeloz parçalarının süspansiyona geçmelerine mâni olun-
malıdır. Jeloz parçalarını süspansiyonda bulunuşu aglütinasyon üzerine
tesir yapabilir.

Süspansiyonun toplanmasından sonralı muamele — Bazı laboratuvar-
lar canlı süspansiyonla çalışmayı tercih ederler. Canlı süspansiyonlar, ö-

lülerine nazaran daha hassastırlar. Eğer düşük serumlarla çalışırsa, o zaman kıymeti olabilir. Yalnız canlı süspansiyonların laboratuarcılar için teşkil ettiği tehlike göz önüne alınırsa, canlı süspansiyonların bertaraf edilmesi icabettiği kendiliğinden anlaşılır. Ancak, çok dakik araştırmalar yapıldığı zaman canlı süspansiyonla çalışmaya cevaz vardır. Bakterilerin öldürülmesi için ya kimyevi maddeler veyahut hararet kullanılmaktadır. Hararetle öldürüldüğü zaman, yüksek hararet kullanılarak mikrop bünyelerinde değişiklik yaratmamaya çalışılmalıdır. 58° - 60° derecede bir saat ısıtma veya, Amerika laboratuvarlarında olduğu gibi, 65° derecede yarım saat ısıtma, bakterilerin aglütinabilitesi üzerinde büyük tesir yapmamaktadır (Traum ve Henry) (13).

Bazı suşların teshine mukavemet ettikleri yani aglütinabilitelerini zayıf etmedikleri görülüyor. Bazı suşlar, 80° derecede ısıtılmakla bu hassalarını kaybettikleri halde, bazıları da 100 derecede dahi ısıtıldıklarında aglütinabilitelerini muhafaza etmektedirler, (Cénié ve Todorof) (14). Bunun aksine, Beguet (15) 90° derecede ısıtılmış brüsellaların normal serumla da aglütinasyon verdiklerini bildirmektedir. Lopez (16), süspansiyonu bir saat kaynar suda tuttuktan sonra aglütinasyonda kullanıyor. Biz süspansiyonda kullandığımız süspansiyonu 60° de bir saat ısıtılarak öldürüyor ve santrifüje ederek yıkıyoruz.

Süspansiyonları hem öldürmek ve hem de muhafazasını temin etmek için yalnız antiseptikler dahi kullanılmaktadır. Bu maksat için binde bir formol, binde 2 trikresol, binde 5 fenol veya binde bir kloroform (Frei) kullanılmaktadır. Henry ve Traum (17), formol ilâve edilmiş süspansiyonların, hafif müsbet veya menfi serumlarla bir gayri tabiiyet vermediği hâlde, yüksek derecede aglütinan serumla zon hâdisesi tevhit ettiğini bildirmektedirler. Zon dâdisesi, serumun kesif dilüsyonlarında zuhura geldiğine göre, aglütinasyon ameliesi ileri götürülmiyerek, birkaç tüple yapıldığı takdirde, bu gibi fazla müsbet olan serumları menfi kabul etmek tehlikesi de vardır. Bundan dolayı, bu araştırmacılar, aglütinasyonda hiç muzir tesiri olmayan, binde 2 trikresol veya binde 5 fenolü tavsiye etmekte ise de, biz bu mahlüllerde de zon gördük. Süspansiyonun pH sının aglütinasyonda büyük rol oynamadığı görülüyor.

Antijen olarak kullanılacak brüsella süspansiyonunun kesafesi — Her laboratuvarın kendisine mahsus bir kesafet tayıni usulü vardır. En ziyade kullanılan usül, kolaylığı sebebiyle, barium sülfat'lı standart kesafetidir. Brown ve Kirvan (18) sülfirik asidin yüzde bir mahlülünün 97 santimetre küpüne, yüzde bir barium klorür mahlülünden 3 santimetre küp ilâve-

siyle standart bir (Brown 2) kesafet elde edilmiştir. Birçok laboratuvarlar bu kesafeti standart olarak kabul etmişlerdir.

Bazı laboratuvarlarla brüsella, süspansiyonlarını santrifüj ederek elde edilen rüsup hacmine göre standardize edilir. Fitsch ve arkadaşları hacim itibariyle, binde 0.4 nisbetinde. Frei ise, binde 0.77 nisbetindeki brüsellayı ihtiva eden süspansiyonları kullanmaktadırlar. Bunun için, dibinde dereceli bir tüp bulunan hususi bir santrifüj tübü kullanılır. İnce tüpte toplanmış olan brüsella sütunu, emülsiyonun hacim itibariyle ihtiva ettiği mikrop miktarını bildirir.

Rinjarđ, kurutulmuş mikrobu tartmak suretiyle emülsiyon yapmaktadır. Bazı araştırmacılar mikrop adedini sayarak emülsiyonlarını titre ederler.

Bu usüllerden en doğru olanı nefelometrik usüldür. Yalnız bu cihazlara her laboratuvar malik olamayacağından Brown'un takribi usulü daha ziyade kullanılmaktadır.

Umumiyetle aglütinasyon için hazırlanmış brüsella süspansiyonları, Brown 2 kesafesinin iki misli kesafette hazırlanır ki Brown'un 4 üncü tübüne tekabül eder. Bu kesafet Gates'in opasimetresinin 1.5 santimetresine ve Pulfrich nefelometresine gör 0.660 a tekabül eder.

Teshiste, süspansiyon kesafetinin kıymeti vardır. Kesafet yükselince titrede evvelâ kuvvetli ve sonra hafif bir düşme husule gelir. Stableforth, yaptığı tecrübelerde, 4 Brown kesafetindeki bir emülsiyonda titre 1 olarak kabul edildiği takdirde, 2 Brown kesafetteki bakteriye karşı titre 1.8. 1/2 Brown kesafetinde titrenin 3.5 ve 0.4 Brown bakteri kesafetinde titrenin de 4.4 olduğunu görmüştür. Bu hâdise, muhtelif laboratuvarlar arasındaki tehalüf sebeplerinden birini izah edebilir. Nitekim, ilerde daha geniş bahsedeceğimiz Stableforth'un tecrübelerinde, Diernhofer'in 2/3 Brown kesafetinde ve Mohier'in 2/5 Brown kesafetindeki süspansiyonlarıyla yüksek aglütinasyon elde etmişlerdir. Halbuki aynı serumlarla, Londra, Berlin ve Oslo'nun 4 ve 3.5 Brown kesafetindeki süspansiyonlarıyla daha düşük bir aglütinasyon aldığı görülüyor.

Stockmayer ve Zeller malûm bir serumla ve çok kesif bir süspansiyonla yaptıkları aglütinasyonda 1/800 nisbetinde aglütinasyon aldıkları hâde, aynı serumla ve çok sulandırılmış bir süspansiyonla 1/25000 nisbetinde aglütinasyon almışlardır.

Aglütinabilite — Bir aglütinasyonda, malûm olmayan bir serumun aglütinan kudretini ölçmek için, antijen olarak kullanılacak süspansiyono-

nun aglütinabilitesi ve serumla olan alâkasının doğru olarak bilinmesi lâzımdır. Stahleforth (19) bu maksat için hâlâda kurutulmuş azot muvacehesinde ampullerde muhafaza ettiği standart kuru bir serum kullanır. Birleşik Amerika Avortman Komisyonu da, titresi sabit standart bir serumla beraber, kontrol olarak, tamamıyla menfi bir serum ve orta derecede aglütinan diğer serum kullanmayı tavsiye eder.

Yeni hazırlanan süspansiyon, standart serumla muayyen derecede aglütinasyon vermiyorsa, bu süspansiyonu sulandırarak veya daha kesif kılmak suretiyle muayyen aglütinasyon derecesini bulmağa çalışılır ki, alınan aglütinasyonlar hep aynı neticeyi versin.

Süspansiyonun muhafazası — Canlı süspansiyonlarla çalışan bazı laboratuvarlar süspansiyonu taze hazırlarlar ve her gün yenilerler. Bazıları da bir hafta kadar saklarlar. Standardize edilmiş süspansiyonların hazırlanması oldukça muvazana bir çalışmayı icap ettirdiğinden bir iki hafta içinde degüştiren laboratuvarlar azdır. Karanlıkta ve buzlukta muhafaza edilen bu gibi süspansiyonları birçok laboratuvarlar iki, üç ay kadar kullanmaktadırlar. Taylor (20) ve arkadaşları, süspansiyonların oda derecesinde sakladıkları halde 4 - 5 ay kullanmaktadırlar. Bizim bu husustaki müşahadelerimiz ilerde bildirilecektir. Süspansiyonu donmaktan muhafaza etmek lâzımdır; zira bütün evsafını degüstirebilir.

Aglütinasyonu yapılacak serumun hazırlanması — Serumun tahassurunun tesiri, kolloidal bir prosesus olduğuna göre, bunun serumla ve biletice aglütininlere tesiri olacağını kabul etmek icap eder. Frei, bir sürüde 13 ineğin kanlarını tahassurunu muhtelif şekilde yatırdıktan sonra aglütinasyonları yapmıştır. Soğukta 5° derecede tahassur etmiş kan serumlarıyla, tahassur esnasında, şiddetli olmamak şartıyla, çalkalanmış kan serumlarını; 37° derecede ve oda derecesinde (18° derece) tahassur etmiş olan serumlara nazaran, daha düşük aglütinasyon verdiklerini görmüştür. Gene, 37° derecede tahassur ettirilmiş kanın serumuyla oda derecesinde tahassur ettirilmiş kanın serumu arasında fark vardır: Oda derecesinde tahassur etmiş kanın serumu, etüvde tahassur etmiş kanın serumundan daha yüksek aglütinasyon vermiştir. Bu müşahadeye nazaran, kanın tahassuru esnasında çalkalanmasına mâni olunması icap ettiği gibi soğukta da tahassur ettirilmemesi lâzımdır.

Kanın alma yeri — Kan veritten alınır. Veritler arasında bir fark yoktur. Aglütinasyonların, hayvanlarda sütle itrah edildiğine göre, meme veridinden alınan kanın serumudur, veridi vidaciden alınan kanın serumu ile bir farkı olması ihtimali vardır. Gene meme, uzuv itibarıyla, aglütinin-

leri kendisi yapıyorsa, bir noktanın meme veridine geçmesi de muhtemeldir. Frei tarafından yapılan tecrübelerde meme veridinden alınan kan serumu ile veridi vidaciden alınan kanın serumunun ihtiva ettiği aglütinler arasında bir fark görülmemiştir.

Serumun muhafaza müddeti — Stableforth, serumu yapının titresi üzerine olan tesirini mütalâa etmiştir. 100 adet serumdan 31 i hem alındıkları gün ve hem de ertesi gün, 69 serum da alındıklarının ertesi günü muayene edilmişlerdir. Bu serumların başlıcaları 1/5, 1/10 veya 1/20 nisbetinde aglütine ediyorlardı. Pek azı da 1/80 nisbetine kadar aglütine etmekte idiler. 25 serum ilk günle ertesi gün arasında bir fark göstermemiştir. İki serumda bir sukut ve birinde de hafif bir yükselme görülmüştür. Kanın alındığının ertesi gün ve daha ertesi gün muayeneleri tekrar edilmiş olan 55 serumdan 41 i hiçbir değişiklik göstermemiş, diğerleri de gayet ufak bir alçalma veya yükselme göstermişlerdir.

İyi şerait altında muhafaza edilmiş bir serum, bir hafta içinde büyük değişiklikler göstermiyor. Fakat sıcak havada, oda derecesinde saklanan serum veya kanların titresi düşmektedir. Frei, sıcak mevsimde buzlukta muhafaza edilmiş 3 günden eski serumların muayene edilmemesini tavsiye eder. Yüksek titreli serumlarda büyük düşmeler olmuyor. Yalnız düşük titreli serumlarda aglütinlerin sukutunun ehemmiyeti vardır.

Kapların temizliği — Temiz olmayan kaplar kanların hemoliz olmasına sebep olduğu gibi, birçok mikropların üremesi neticesi, tefersühe de sebep olabilirler.

Kan alınacak kapların, steril olarak, müesseselerce temin edilmesi en iyi çaredir. Sabun veya soda bulaşığı kalmış kaplardaki serumlarda büyük titre düşmeleri husule gelmemektedir. Amerika Birleşik Devletleri Avortman Komisyonuna göre pH 4.7 ile 8.9 arasında yapılan aglütinasyonlarda büyük bir değişiklik görülmemektedir. Aglütinasyonlarda kullanılan mayinin pH sı umumiyetler 6.5 - 8 arasında olduğuna göre bunun ehemmiyeti yoktur. Frei, sabun ve krezollü sabun bulaşığının aglütinasyonu menettiğini iddia ediyor.

Serumun aglütinlerini üzerine tesir yapabilen diğer faktörler — Aglütinasyonlardan alınan neticelerdeki tehalüfün, aglütinasyon tekniği, süspansiyonu kesafeti ve aglütinabilitesinin değişmesinden deri geldiği iddia edilmektedir. Fakat serumun alındığı uzviyet üzerinde durulmaz. Serumu elde edilen kanın, uzviyette ve hatta her azuvida terkip ve evsafının muhtelif faktörler altında değiştiği bilinmektedir. Vücuttaki antikorların kesafeti üzerindeki, hematopletik uzuvların ve retikulo-endotelial sisteminin

tesiri malumdur. Bunların da vejetatif asap sistemiyle endokrin sisteminin tesiri altında olduğu da bilinmektedir. Nihayet bu son sistemler de dahil faktörlerle harici münebbihlerin tesiri altındadırlar. Bunları tamamiyle mutalâa etmiş olmadığımızdan bu husustaki bilgimiz geniş değildir.

Muhitin uzviyete yapacağı tesirler — İklimin, uzviyet ve kan üzerindeki tesiri az çok biliniyor. Yüksek dağlar, alçak arazi, ziya, hararet, atmosferik ve meteorolojik değişiklikler, meskenin sıhhi oluşu, gıdanın normal veyahut gayri kâfi oluşu rejim değiştirmeleri, vitamin, bazı maden veya şibih madenler, asit aminelerin eksikliği uzviyet ve kanın terkib ve evsafı üzerinde tesir edebilirler. Açlıkla tokluk halleri de kanın terkibinde değişiklikler yapabilirler. Lipemi, kanda sabunların ve ilaç alındığı hallerde, ilâcın bulunması, serumun kolloidlerine az çok tesir yapar. Diğer taraftan, doğrudan doğruya kana ve vejetatif asap sistemine tesir eden müshüller, terleticiler, atropin ve pilokarpin gibi ilâçlarla hormonların rolü büyüktür. Yaşın, oestrus, gebelik, lohusalık ve süt verme zamanı ile kısırlık zamanları arasında serumda değişiklikler görülebilir. Yorgunluğun da bir rolü olmalıdır.

Hastalık halinde, kanda tehavvüller husule geldiği gibi, bazı uvuzların hastalığı neticesi kana normal olmayan birçok yabancı maddelerin geçmesi ile serumun terkibinde değişmeler olmaktadır.

Hastahkların bizzat serumdaki antikorlar üzerine spesifik olmayan tesirleri bilinmektedir. Faraza, bir grip neticesi kanda tifo aglütininlerinin çoğaldığı nadir değildir. Frei bu faktörleri şu tarzda şematize etmiştir:



Serolojik bir teşhiste ne kadar muhtelif faktörlerin rol oynadığı meydana iken, bu hâdiseyi basit bir reaksiyon gibi görmek büyük bir hatadır. Umumiyetle fiziko-şimik bir tecrübeye verilen ehemmiyetin, çok defalar, serolojik bir reaksiyona verilmediği görülmektedir. Halbuki gene fiziko-şimik bir hâdise olan ve hayati tabiatında bulunan, serum ve hücre gibi çok karışık olduğu kadar, sabit de olmayan materyel ile çalışıldığı zaman daha çok dikkatli olmayı icap ettirir.

Bir neticenin kontrolü maksadiyle yapılan tecrübenin veya teamülün birkaç defa tekrarlanması icabeder. Bu hâdise, bilhassa zon hâdisesi ihtimali olan serumlarda veya şüpheli teamül veren serumlarda şarttır. Vazih, müsbet veya menfi teamüller veren serumların üzerinde durulmasa da olur. Fakat, şüpheli teamülü, aynı geraitte birçok defalar tekrarlamak mecburiyeti vardır. Zira çok dikkatli çalışan bir mütehasıs dahi, hata yapabileceğinden, müsbet ile menfi hadlar arasında aglütinasyon veren serumlarda bir tecrübe ile karar vermek doğru olmaz.

Aglütinasyonun yapılışında serumun sulandırılması — Serumun sulandırılması, tuzlu suda, yüzde 0.5 fenolü tuzlu suda veya doğrudan doğruya süspansiyonda yapılır.

Serumun evvelâ tuzlu su veya fenollü tuzlu suda dilüsyonu yapıldıktan sonra, üzerine süspansiyon ilâve etmek daha doğrudur.

Umumiyetle, serum dilüsyonlarında kullanılan usullerde, bir sonraki tüpün bir evvelkinin yarısı kadar serumu ihtiva etmesi usulü kullanılmaktadır. Bu suretle serum konsantrasyonları cihetinden bir tüple diğeri arasında sabit bir nisbet vardır. Frei'nin aşağıdaki cetveli, bunu güzel izah eder.

Cetvel 1

1	2	3	4
Sulandırma	Yüzde serum miktarı	Dilüsyonlar arasında fark	Yüzde 10 hesabıyla
0	100	—	—
—	—	90	—
1/10	10	—	11
—	—	5	—
1/20	5	—	5.5
—	—	2.5	—
1/40	2.5	—	2.75
—	—	1.25	—
1/80	1.25	—	1.375
—	—	0.625	—
1/160	0.625	—	0.688
—	—	0.313	—
1/320	0.313	—	0.344
—	—	0.156	—
1/640	0.156	—	0.175
—	—	0.078	—
1/1280	0.078	—	0.086

Yukarıdaki cetvelin son 4 üncü. hataya ait, sütununda görüleceği gibi, aglütinasyonda, birinci tüpte yapılacak bir hatanın ehemmiyeti anlaşılmaktadır. Faraza ilk tüpe 0.1 serum bulunduğu zaman, eđzi, az veya fazla bulunduğu zaman hata nisbeti, yüzde 10 ilâ 20 arasında değişir. Bu hata araştırıcının dikkatsizliği yüzünden husule gelebileceği gibi, pipetin yapılış hatasından da olabilir. Serum dilüsyonunun bir tüpten diğerine nakledilirken dışarıya dūsecek damlası da hatayı arttırabilir. Ancak, aglütinasyonu yapılan serum çok düşük veya pek yüksek olduğu zaman bu gibi hataların ehemmiyeti büyük değildir.

Serolojide, serum sulandırılmalarında, hatayı asgariye indirmek için serum miktarı 0.1 cc. den aşağı olmaz. Buna binaen, aglütinasyon yapılırken, ilk dilüsyonu için en az 0.4 serum alınmalıdır.

Serum sulandırılmaları, umumiyetle tuzlu suda veyahut fenollü tuzlu suda yapılmakta ise de Amerika ve Avrupa'da bazı laboratuvarlar serumu doğrudan doğruya süspansiyonda yapmaktadırlar. Bu sonuncu usul, tavsiye edilmez; çünkü Eisenberg ve Volk'un tifo bakterilerinde gösterdikleri gibi, aglütinasyonda serum aglütinlerinin süspansiyondaki mikroplarla birleşmesi bir adsorpsiyondur. řu halde, ilk tübe kapalı kesif aglütinimleri mikroplar daha fazla adsorbe eder. Fakat ikinci, aglütinimlerin kesif olmadığı tüblere taşınınca, fazla miktarda adsorbe etmiş oldukları aglütinimlerin bir kısmını terk ettiklerinden, bir tüpten diğerine bir miktar daha fazla aglütinin nakil edilmiş olur. Eisenberg ve Volk (21) reaktiflerle birleşmiş olan aglütinimlerin tamamıyla sabit olmadıklarını ve reverasibl olduklarını göstermişlerdir. Binaenaleyh, tuzlu suda sulandırılması serum dilü-

Cetvel 2

Serum No.	Sulandırma	1/10	1/20	1/40	1/80	1/160	1/320	1/640	1/1280	1/2560
1	Tuzlu suda	+++	++	+	+	+	+	+	+	+
	Süspansiyonda	+++	++	+	+	+	+	+	+	+
2	Tuzlu suda	+++	++	+	+	+	+	+	+	+
	Süspansiyonda	+++	++	+	+	+	+	+	+	+
3	Tuzlu suda	+++	++	+	+	+	+	+	+	+
	Süspansiyonda	+++	++	+	+	+	+	+	+	+
4	Tuzlu suda	+++	++	+	+	+	+	+	+	+
	Süspansiyonda	+++	++	+	+	+	+	+	+	+
5	Tuzlu suda	+++	++	+	+	+	+	+	+	+
	Süspansiyonda	+++	++	+	+	+	+	+	+	+
6	Tuzlu suda	+++	++	+	+	+	+	+	+	+
	Süspansiyonda	+++	++	+	+	+	+	+	+	+
7	Tuzlu suda	+++	++	+	+	+	+	+	+	+
	Süspansiyonda	+++	++	+	+	+	+	+	+	+

yonları üzerine süspansiyon ilavesiyle yapılmış olan bir aglütinasyonda, süspansiyonda yapılan aglütinasyon arasında fark vardır. Serumun, süspansiyonda sulandırılmasıyla yapılmış aglütinasyonların daha yüksek aglütinasyon verdiği görülür. Bu hadiseyi Ştablefortly bildirmiştir.

2 numaralı cetvelde görülecek neticeler kısmen Frey'den itibaren edilmiştir. Cetvelde görüldüğü gibi, yeşil serumdan alınan süspansiyonda daha yüksek taamül vardır.

Fitch ve Donham (22) ağır serumla aglütinasyon yaparken tuzlu su yerine, menfi ağır serumları kullandıklarında, aglütinasyonun daha kuvvetli zahura geldiğini bildirmişlerdir. Fakat bunu, pratikte tatbik etmeğe imkân olmadığı için, her laboratuvar tuzlu su kullanır. Bazı laboratuvarlar, serumu doğrudan doğruya tüpün dibine papete 0.1, 0.05, 0.025, 0.0125 cc. tarzında tevzi ederler. Bu hallerde, lüta nisbeti daha fazla olduğu gibi daha yorucudur.

Aglütinasyonda kullanılacak serumda kan bulunmamalıdır. Zira, serumda bulunacak kan aglütinasyon neticesini değiştirir. Süspansiyondaki bakteriler dibe çökerken bir bilardo topu gibi tübün önüne düşünce yerinde kalmaz, tübün en alçak kısmında toplanarak bir düğme şeklinde yığılırlar. Fakat, aglütinasyon yokunda mikropların buleşmesiyle husule gelen konglütinalar, arzun cazibetine kapılarak üstüğe yerde kalır, böylece, tüpün dibini kaplayan bir gışa husule gelir. Eğer serumda kan kareyveleri bulunursa, bu kareyveler ağır ödemelerinde, bakterilerden daha çabuk dibe çökerler ve herabercebirde bir miktar da bakteriyi sürüklerler ve çok defalar dipte bir gışa halinde tavzan ettiklerinden yalnızca bir aglütinasyon yaratırlar. Frey, herkesçe bilinen bu hadiseyi tecrübe ile göstermiştir:

Cetvel 3

Seri No.	Yukarı serumda ve kirinli tübeye yerleştirilmiştir.	20 saat sonra neticeler				
		1:20	1:10	1:50	1:100	1:250
1	Yalnız serumda	—	—	—	0	0
	Her tübe bir damla kan ilavesiyle	—	—	—	0	0
	Her tübe bir damla kan ilavesiyle	—	—	—	—	—
2	Yalnız serumda	—	—	—	—	—
	Her tübe bir damla kan ilavesiyle	—	—	—	—	—
	Her tübe bir damla kan ilavesiyle	—	—	—	—	—
3	Yalnız serumda	0	0	0	0	0
	Her tübe bir damla kan ilavesiyle	—	—	—	—	—
	Her tübe bir damla kan ilavesiyle	—	—	—	—	—

Aglütinasyonda serumların kan küreyvelerini havi olmasını neticeler üzerine yapacağı tesiri yukarıki cetvel açık olarak göstermektedir.

Aglütinasyonda mayi hacmi — Hacmin de bir rolü vardır. Bir tüpte konglütinaların dibe çökmeleri için bir zamana ihtiyacı olduğuna göre, yüksek bir sütundan çökecek konglütinaların, daha fazla bir zamana ihtiyaç göstereceği pek tabiidir. Binaensaleyh, 1 veya 5 cc. ile çalışmada hiçbir fayda yoktur. Serum dilüsyonu ile süspansiyon mahhülünün yalnız 1 cc. de (0.5 cc. dilüksiyon + 0.5 cc. süspansiyon) hazırlanmasının da mahzuru vardır. Çünkü, muhtelif kesafette hazırlanmış şahit tüplerle mukayese yapılamaz. İki santimetre kıplık mahhuldar, her cihetten sayarı tavsiyedir. Yukarıda arz edildiği üzere 0.4 cc. serumda çalışıldığı zamanlar, hataların az olacağına nazaran, dilüsyonlar yapılırken 1.6 cc. tuzlu suya 0.4 cc. serum ilâvesiyle 1/5 nisbetinde bir serum dilüsyonu ve üzerine 1 cc. süspansiyon ilâvesiyle de 1/10 nisbetinden itibaren başlayan bir aglütinasyon serisi hazırlanmış olur.

Aglütinasyonun hazırlanmasıyle neticenin okunması arasında geçen zaman — Aglütinasyon teamülünde, aglütininerle aglütinogenlerin birleşmesi ve sonra aglütinasyonun teşekkülü için zaman ve hararete ihtiyaç vardır. Bu maksat için, en muvafık olanı benzeri ise de, kolaylığı dolayısıyla, başlıca laboratuvarlarda 37° derecelik etüv kullanılır. Bazı laboratuvarlarda, iki saat etüvde ve ertesi güne kadar oda derecesinde bırakıldıktan sonra netice okunur. Lopez, 24 saat oda derecesinde ve bir saat de 37° derecelik benzeride bırakıldıktan sonra neticeyi okuyor. Stableforth, 20 saat etüvde ve bir saat oda derecesinde bıraktıktan sonra okuyor. Willems (23), Kubino ve Tortorella (24) 24 saat etüvde; Frei ve Mills (25) ise etüvde 48 saat bekletildikten sonra okumaktadırlar. Oxford'da Medical Research Council'in The Standard Laboratory'si 55° derecelik benzeri kullanıyor.

Etüvde 24 saat tutmakla istenilen teamül alınmaktadır. Bazı düşük serumlarda daha vazih bir netice alınmak istendiği zaman, 48 saat bırakılabilir.

Henry ve Traum, santrifügasyon usulü kullanmaktadırlar. Antijenle antikorların birleşmesi prosesinin husulü için zamana ihtiyaç olduğuna göre, santrifügasyon usulünde bu müddet azalmakta olduğundan ve zahmetinden dolayı rağbet kazanmamıştır.

Neticenin okunması — Antijenle antikorların birleşmesini gözle görmeyi mümkün yoktur. Biz, bu prosesin aglütinasyonun zuhura gelmesinden sonra görebiliriz. Bu hâdisse, her aglütinasyonda aynı zamanda husule gelmez; bazılarında erken ve bazılarında geç husule gelir ki buna avidite derler. Her teamülde aviditeyi not etmenin, serumlar arasında mukayese bakımından, faydası vardır. Aglütininerle aglütinogenlerin birleşmesinden sonra mikroplar bir araya toplanmaya başlar. Bunu

evvelâ mikroskopta, sonra lup veya ağıtütinokopia ve nihayet gözle görürüz. Bir araya gelen mikropların ağırlıkları, sâihlarına nazaran arttığı için presipitasyon husule gelir ve bizim aglütinasyon dediğimiz processüs tamamlanmış olur.

Aglütinasyon ameliyesinde, serumların antijene karşı olan alâkasını kaydetmek için, 2 saat sonra ilk okunmayı yapan laboratuvarlar vardır. Bunu bir veya iki defa tekrarlamak faydalıdır. Nihai neticeyi okurken lup veya ağıtütinoskop kullanılmıyarak yalnız göz muayenesiyle iktifa olunmalıdır.

Alınan neticeyi bildirmek için ünite usule taarzüm etmemiştir. Umumiyetle neticelerin (+) lerle gösterilmesi adet olmuştur. Bazı laboratuvarlar tam aglütinasyonu = = = ile, diğerleri ise + + + ile ifade etmektedirler. Dört zaitle neticenin bildirilmesi, aglütinasyonun derecelenmesi cihetinden, daha muvafıktır.

Brown'un 4 ü tüpüne tekabül eden kesafette hazırlanmış süspansiyonlarla yapılan aglütinasyon ameliyesinde, neticenin okunmasında mukayeseye varıyacak, muhtelif nisbetlerde tuzlu su ile sulandırılmış süspansiyonları havi sabit tüpler bulundurulur. Bu tüpler aşağıdaki cetveldeki gibi hazırlanır ve derecelendirilir:

Cetvel 4

Tüp	Sulanırılması tarzı	Tekabül ettiği aglütinasyon nisbeti	Netice
1	Süspansiyon 1.00 cc. + tuzlu su 1.00 cc.	--	Menfi 0
2	Süspansiyon 0.75 cc. + tuzlu su 1.25 cc.	1/3	Müsbet +
3	Süspansiyon 0.50 cc. + tuzlu su 1.50 cc.	1/3	Müsbet ++
4	Süspansiyon 0.25 cc. + tuzlu su 1.75 cc.	1/7	Müsbet +++

Tamamiyle berraklaşmış tüpte 1/100 aglütinasyon vardır. Bu -- + + ile gösterilir. - aglütinasyon vermeyen ve fakat 1 numaralı tüpte olduğu gibi menfi olmayan aglütinasyonlar da - ile gösterilir. Neticeler okunurken 4 tüpten hangisine daha yakut ise ona göre derecelendirilir.

Aglütinasyonun yukardaki tarzda derecelendirilmesi için süspansiyonun kesif olması lâzımdır. Amerikalılar az kesif süspansiyonlar kullandıkları için, aglütinasyonu üç işaretle derecelendirmektedirler:

- + tam aglütinasyon
- I natamam aglütinasyon
- menfi aglütinasyon

Amerikalıların süspansiyonu, Brown'un 4 numaralı tüpüne nazaran hemen 10 defa daha az kesiftir (26).

Alınan neticeye göre karar verme — Aglütinasyonda en münakaşalı mesele, müsbet haddin tesbiti işidir. Enfekte hayvanların kanında antikörlerin teşekkülü, her biyolojik hâdise gibi, aynı tarzda seyir etmez. Bazı hayvanlarda, enfeksiyon hiç zuhur etmemiş veya zuhur etmiş de mikrop uzviyette yerleşmemiş olmasına rağmen, kanda antikörler mevcuttur. Diğer taraftan, hayvan enfekte olduğu ve gerek plasenta ve gerekse, sütüyle çayır çayır mikrop saçtığı hâlde serumunda ya hiç veya az antikör bulunur. Bu vaziyet karşısında, ya kat'i müsbet olan hayvanları meydana koyan ve fakat enfekte olup da yüksek antikörleri taşımayanları bırakan bir müsbet had tesbit etmek, veyahut enfekte olmayan ve fakat kanında antikörler taşıyan birkaç hayvanı da feda ederek Brüsellozlu hayvanları meydana koyan bir had kabul etmek lâzımdır. Birinci fikri müdafaa eden Abmaular ve ikinci fikri müdafaa edenler de Amerikalılardır.

Goetze (27) brüsellozlu hayvanların kanında aglütinuinlerin enfeksiyondan bir ilâ üç ay sonra, yani geç teşekkül ettiğini bildirir. S. Bilâl'in (28), Willema'in ve İsviçrelilerin (29) müşahadelerine göre, sun'i enfeksiyonlarda aglütinuinler erken teşekkül ediyor, bir müddet yüksek kaldıktan sonra sukut ederek muayyen bir seviyede kalıyor.

Siğır brüsellozu mücadelesinde en sıkı davranan memleket Amerika ve en gevşek davranan da Almanya'dır. Stockmayer (30) alman tezini müdafaa eder: "Almanya'da teşhis haddi 1/100 dür. Stableforth'e göre bu müsbet had sekiz devletin de teşhis haddidir. Bazı memleketler daha düşük bir had kullanmaktadırlar. Bu hal brüsellanın tesirine uğramamış, muhakkak menfi olan hayvanları meydana koymaya yarar. Almanya'da 1/100 titresi hayvanın muhakkak enfekte olduğunu bildirir ki bu da kat'i nisbet demektir." Stableforth, 50 inek serumunu muhtelif memleketlere ait enstitülerden getirttiği süspansiyonlar ve o enstitülerin usulleriyle muayene etmiş ve gene aynı enstitülerin teşhis kriterine göre müsbet, şüpheli veya menfi diye ayırmıştır. Bu âlimin aldığı neticeleri aşağıdaki cetvelde gösteriyoruz:

Cetvel 5

	Müsbet	Şüpheli	Menfi
Stableforth (İngiltere)	20	23	7
Zeller (Almanya)	4	2	44
Holth (Norveg)	11	12	27
Bang (Danimarka)	11	13	26
Thomsen (Danimarka)	11	30	9
Diernhofer (Avusturya)	31	11	8
Mehler (U.S.A.)	26	24	0
Rinjard (Fransa)	21	24	5

Görülüyor ki müsbet olan yalnız dört serumda bütün enstitüler müt-

tefiktirler. Diğer serumlar üzerinde farklar barizdir. Zeller (Almanya) usulü 50 hayvandan 44 ünü menfi çıkarmışken, Diernhofer (Avusturya) usulü 8 ini menfi çıkarmış ve Mohler (U.S.A.) usulü ise bir tek hayvanı bile menfiye ayırmanmıştır. Aşağıdaki 6 cı cetvelde muhtelif enstitülerin teşhis kriterlerini göstereceğiz. Bu cetvelde sekiz memlekete ait teşhis kriterlerini 1/100 olduğunu göreceksiniz.

Cetvel 6

	Müşbet	Şüpheli
Stanhilforth (İngiltere)	1/10 — 1/20 + + + (1) 1/20 + - (1)	1/10 + - + (2) 1/10 + + + (20)
Mohler (U.S.A.)	1/100 + + +	1/10 - + 1/50 + +
Fitch ve Donham U.S.A.	1/100 + + +	100 + + den 1/50 - - e kadar
Ringard (Fransa)	1/30 + + +	1/50 + + ve 1/50 -
Zeller (Almanya)	1/100 + - -	1/50 + + +
Goetze (Almanya)	1/100 - + +	1/50 + - -
Holth (Norveç)	1/20 + + -	1/20 + + ve 1/20 -
Bang (Danimarka)	1/50 + + -	1/25 + + +
Thomsen (Danimarka)	1/100 - + + ve 1/50 + + +	1/20 + + +
Diernhofer (Avusturya)	1/100 - + +	1/50 + + +
Lopez (İspanya)	1/100 - - +	1/100 + + - den 1/50 + + + e
Swiers (Federal teek.)	1/40 + - +	1/40 + +
Fyot (Fransız)	1/10 + - -	1/30 ve 1/20 + + +
Willems (Belçika)	1/50 + + +	1/25 + +
Robino ve Tortorali (Uruguay)	1/100 + - + 1/50 - + +	1/100 + ve 1/50 + +
Farım Bakanlığı (Türkiye)	1/100 - + +	1/25 ten yukarı

+ + + tam aglütinasyonu bildirir

(1) gebelik üç ayhık ise müsbet, aksi takdirde şüpheli

(2) Gebelik bir ayhık ise şüpheli, aksi takdirde menfidir.

Zeller, Mohler ve Diernhofer'in teşhis kriterleri 1/100 olduğu halde, 50 ineğin serumunun muayenesinde alınan büyük farklar, ilk bakışta acayip görünecektir. Her ne kadar, bu üç bilgin, 1/100 ü müsbet had olarak kabul etmiş bulunuyorlarsa da Mohler ile Diernhofer'in kullandıkları süspansiyonlar daha sulu olduğu gibi daha fazla aglütinabıldılar. Halbuki, Zeller'in süspansiyonu çok kesif olduğu gibi mikrobu da normal aglütina-

Cetvel 7

	Envan- tine göre lesanet	Süspansiyon- da kullanı- lan mikrop- ların hasaslı- yeti	Etüvde beize- tilin sant. adedi	Aglütinasyon- da elde edilen takribi nisbet
Stableforth (Londra)	4	1.0	20	1.0
Zeller (Almanya)	4	1.0	16 - 24	1.6
Holth (Norveç)	3 - 2 1.5	1.1	24	0.8
Bang (Danimarka)	2 - 2 1.2	1.1	12	1.4
Thomsen (Danimarka)	1 - 1 2.2	1.2	18	1.1
Riojard (Fransa)	0.66	1.6	24	3.8
Diernhofer (Avusturya)	0.66	2.2	20	5.0
Mohler (U.S.A.)	0.1	1.7	20	5.1

bilitededir. Stableforth'dan hulasaten aldığımız üstteki 7 numaralı cetvel bu farkların sebebini açık olarak izah eder.

Yukarıki cetvel gözden geçirilince, Almanların kullandıkları süspansiyonun, İngiltere'dekine uymakta olduğu görülüyor. Amerika Birleşik Devletlerinin kullandığı süspansiyon ise, İngilteredekinden 10 misli daha fazla sulandırılmış olduğundan ve mikrobu da daha aglütinabl olduğu için teşhis kriterleri 1/100 olduğu halde, 59 inekten hiçbirisi menfi çıkmamış, Stableforth'un usulünde 7 inek menfi çıkmıştır. Bang hastalığı ile mücadelede Amerikalıların muvaffak olup, Almanların muvaffak olamamalarının sebebi kolayca anlaşılır.

Tarım Bakanlığı da yüksek teşhis kriterlerini almış bulunuyorsa da, menfi kriterini 1/25 in altında tutmakla bu kusuru biraz hafifletmiş oluyor. Bununla beraber, brüseloz mücadelesi yalnız çiftliklere hasredilmeyip, halk hayvanlarına da teşmil edildiği gün, güçlükler daha bariz olarak meydana çıkacaktır.

*

II — MİLLİ BİR STANDART AGLÜTİNASYON USULÜ TESBİT GAYESİYLE MUHTELİF ENSTİTÜLER METODLARININ TETKİKİ

Brüselozun aglütinasyona teşhisinde ne kadar çok faktörlerin rol oynadığını gördük. Bu faktörleri asgariye indirmek suretiyle, hayvan brüselozu ile mücadelede muvaffak olmanın cereleri aranmıştır. Bu husustaki en ciddi çalışmaya Norveçte ve 1932 senesinde Amerika Birleşik Devletlerinde başlanmıştır. Sığırlarda Bang hastalığı ile mücadelede, resmi makamlar aglütinasyon ameliyesi ve bu ameliyede kullanılacak süspansiyonun kesafeti ve aglütinabilitesi hakkında lazım gelen bütün esasları

tesbit etmişler ve bu sayede muvaffakiyet elde etmişlerdir. Hayvan brüselozu ile mücadelede girişen her hükümet bu ihtiyacı duymuş olduğundan standart bir usul tesbiti çareleri araştırmıştır. Memleketter arasındaki hayvan ticareti, beynelmüvel bir standart usulün tesbiti ihtiyacını da doğurmuştur.

Memleketimizde, insan brüselozunun nazarı dikkati çekecek derecede çoğalmış olması, hayvan brüselozu ile ciddi surette alakadar olmayı icap ettirmektedir. Bu mesele ile alakadar olduğumuz anda, memlekette hayvan brüselozunun meydana koyacak teşhis usullerinin başında gelen aglütinasyonun standardize edilmesi meselesi ile karşılaştık. Bu husustaki çalışmalarını arz ederken evvelâ kendi aglütinasyon usulümüzden başlıyoruz:

Suş — Sero-aglütinasyonun standardizasyonunda ilk işin süspansiyon olduğuna göre, her şeyden evvel bu süspansiyonun ihzarında kullanılacak brüselo süsunun en elverişli olması icap ediyordu. Bunun için, gayri malûm bir veya birkaç süş seçmektense, uzun tecrübelerden geçmiş ve birçok memleketter tarafından kullanılan bir süsu temine çalıştık. Harbin en şiddetli anlarında Garbî Avrupa'dan bir şey temin etmenin imkânı yoktu. Binaenaleyh, Bükrek'teki Cantacuzino Enstitüsüne ve Danimarka'da Statens SerumInstitut'e müracaat ettik. Bu iki enstitü bize kendi kullandıkları süşlerle beraber bir miktar süspansiyon da yolladılar. Cantacuzino Enstitüsü, süspansiyonun aglütinabilitesinin kontrolü için biraz serum da göndermek lütfunda bulundu.

Bükres enstitüsünden, S 6 süsu ve Kopenhag'dan Brucella Abortus No. 1 süsu geldi. S 6 süsu, Bükres'e, Montpellier'de (Fransa) Centre d'étude des Brucellases'dan, Prof. Lisbonne tarafından gönderilmiş. Bu süş, Amerika'da Traum tarafından bir domuzdan ayrılmıştır. Lister Enstitüsü koleksiyonunda 900 numara ile mukayyettir. Yalnız brüselolar üzerinde etütler yapmakla mükellef olan Montpellier Enstitüsü, S 6 süsu ile yapmış olduğu süspansiyonları insan, sığır, koyun ve keçi brüselozunun teşhisinde senelerdenberi muvaffakiyetle kullanmaktadır. Uzun tecrübelerden geçmiş olan bu süş, süspansiyolarımızın ihzarında kullanmayı tercih ettik. S tipinde olduğundan otoaglütinabl değildir ve kolay dissiye olmuyor.

Kültür vasatı — Sığır etiyle hazırlanmış et suyuna yüzde 1 pepton (evvelce Witte, şimdi bacto-pepton), yüzde 0,5 tuz, yüzde 2 gliserin ve yüzde 3 agar ile hazırlanmış bir vasat kullanıyoruz. Vasatın pH sı 7.0 dir. Vasat Roux şişelerinde hazırlanır.

Süspansiyonun hazırlanması — Roux şişelerindeki vasat hazırlandıktan sonra 48 saat etüvde bekletilerek jelozun zathındaki rutubet giderilir. Tohum olarak kullanılacak mikrop emülsiyonu, 48 saat evvelinden ekilmiş, ya Roux şişesinin veya yatık jeloz kültürlerinin binde 8.5 tuzlu

su ile emülsiyonu hazırlanır. Süspansiyon yapılmak üzere hazırlanmış olan Roux şişesindeki vasatlar, ekilemeye kadar, jeloz üstte gelmek üzere tutulur. Yani, vasatın fazla rutup olmamasına dikkat edilir. Ekilen vasatın sathı, mikrop emülsiyonu ile güzelce ıslatıldıktan sonra tekrar jeloz üstte gelmek üzere çevrilerek 37° derecelik etüve konur. Tohum olarak kullanılan mikrop emülsiyonundan lüzumundan fazla konularak Roux şişeleri dibinde fazla mayın birikmesine mani olunmalıdır.

Saflik kontrolü — Ekilmiş olan Roux şişeleri 48 saat etüvde bekletildikten sonra evvelâ gözle muayene edilerek kirli şişeler bertaraf edilir; sonra temiz görünüm şişelerden birer frofi yapılarak Gram usulüyle boyanır, saflik kontrolü neticesi, saf olmayan şişeler atılır.

Sulandırma — Roux şişelerine bir miktar hinde 8.5 steril tuzlu su konur ve vasatın sathı ıslatıldıktan sonra, mikropların jelozun sathından kolayca ayrılmasını temin maksadıyla, 10 dakika kadar ıslanmaya bırakılır ve sonra şişeleri öne arkaya hareket ettirerek sathındaki mikropların jelozdan ayrılmasına yardım edilir.

Süzme — Bu suretle elde edilen süspansiyon, dört kat tülbentten süzülerek jeloz parçularından ayrılır ve 58° - 60° derecede benmaride bir saat ısıtarak öldürülür.

Sterilite kontrolü ve yıkama — Mikropların öldüğünü kontrol için de jeloz ve boyama ekidecek sterilite kontrolü yapılır. Steril olduğu anlaşıldıktan sonra yüzde 0.5 benoibiyole fenol konur ve süspansiyon santrijüje edilerek üstteki su atılır, üzerine hinde 5 fenollü havi tuzlu su ilave edilerek sulandırıldıktan sonra tekrar yıkanır. Böyle üç defa yıkanan mikrop- lar, fenollü tuzlu suda toplanır.

Kesafet ölçüsü — Süspansiyonun kesafetini tayin için Brown 2 tüpüne göre bir kesafet ölçüsü hazırlanır. Bunun için evvelâ aynı kalınlıkta ve aynı ebadından yapışmas bir miktar tüp seçilir. Ve içerisine 20 cc. su konur. Tüplerden, su seviyesi bir olan seçilir ve bu maksat için saklanır.

Yüzde bir barium klorür mahiülünden 3 cc. ile yüzde bir sülfürik asit mahiülünden 07 cc. karıştırılır. Barium sulhat halinde husule gelen kesafet, Brown'ın 2 ci tüpüne tekabül eder. Bu mahiülden, yukarıda ayrılmış tüplerden birisine konur ve ağız alevde kapatılır. Kesafeti ölçerken tüplerin arkasına muhtelif puntoda yazılmış yazılar kullanılmaktadır. Biz bu maksat için, beyaz bir karton üzerine çini mürekkebiyle gittükçe kalınlıktan çizgiler çizdik. Bu karton kesafet tayi- ninde faydalı oluyor.

Kesafet tayini — Yeni hazırlanan süspansiyonun kesafetini tayin ederken bir evvekinden bir miktar alınır ve bir mish sulandırıldıktan sonra bu maksat için ayrılmış bir tüpe konur ve süpordaki Standard kesafet tüpünün bir tarafına yerleştirilir.

Gene aynı tüplerden bir tane alınarak içerisine 10 cc. tuzlu su konur ve mukayese tüplerinin arasına yerleştirilir.

Kesafeti tayin edilecek süspansiyon iyice çalkalandıktan sonra, bir cc. lik pipete çekilerek, tuzlu suyu havi tüpe, azar azar konup çalkalanır, sağ ve solundaki tüplerle mukayese edilir. Mukayese, gündüz ziyasında sırt pencereye çevrilmiş, kol uzatılmış olduğu halde tüplerin arkasına yerleştirilmiş kartonun çizgilerine göre yapılır. Faraza, Brown'un 2 ci tüpüne tekabül etmek için 1 cc. ana süspansiyon sarf edildiyse, 4 Brown kesafetinde bir süspansiyon için, 10 cc. tuzlu suya 2 cc. ana süspansiyondan ilâve edilmek icap eder. Elde edilen yeni süspansiyonun doğru olarak hazırlanmış olduğunu kontrol için, bu süspansiyondan bir miktar, yarı yarıya tuzlu su ile sulandırılarak, bir daha kontrol edilir. Daha açık düştü ise biraz ana süspansiyondan ilâve ederek aranım kesafete göre ayarlanır. Bütün sulandırmalar \approx 0.5 fenollü tuzlu su ile yapılır.

Süspansiyonun aglütinabilitesinin kontrolü — Yeni süspansiyon, bir evvelkiyle, muayyen titrede, birisi müsbet serum ve diğer menfi bir serumla ikiye ayrı aglütinasyon hazırlanır. Yeni süspansiyonun, bir evvelki süspansiyonla olduğu gibi, titresi malûm serumla aynı derecede aglütinasyon vermesi lâzımdır. Fark görülürse süspansiyonun kesafetinde değişiklikler yapılarak ayarlama yapılır. Menfi serumla yapılan aglütinasyonlar menfi kalmadırlar.

Yeni süspansiyondan bir tüpe bir miktar alınır, kaynayan suda iki saat tutulur. Bu müddet zarfında süspansiyonda kendiliğinden aglütinasyon husule gelmemelidir. Aynı tecrübe, 1/500 teipoflavin mahhûlüyle tekrarlanır.

Süspansiyonun muhafazası — Süspansiyonlar binde 5 fenolü havi tuzlu suda yapılır. Yukarıda görüldüğü üzere bunun ihzarı bir çalışmayı icap ettirdiğinden, sık sık ihzar edilemez. Bizim yaptığımız tecrübelerde süspansiyon buz dolabında saklandığı takdirde hiçbir değişiklik göstermeden en az üç aydan fazla muhafaza edilmektedir.

Aglütinasyonda kullanılan tüpler — Bu hususta serolojik teşhislerde kullanılan kalın cidarlı, 12 mm. kutrunda ve 12.5 sm. irtifamda tüpler kullanılırız. Tüplerini çok temiz olmalarına dikkat edilmektedir. Paketlenmeden, hususî kutulara başı aşağı dizilir ve kuru hararette sterilize edilirler.

Aglütinasyonda kullanılan tuzlu su, yüzde 0.5 fenolü havi olduğundan ve gerek süspansiyon ve gerekse serum dilüsyonları da fenolü havi olduğu için, diğer mikropların üremesine mâni olur. Bu işte kullanılacak pipetler de hususî kutularda ve kuru hararette sterilize edilirler.

Aglütinasyon sisteminin kurulması — Bu maksatta kullanılmak üzere, 14 serumun bir arada, aglütinasyonu yapılabilen ve her serum için 7

tüplük yeri olan hususi süpporlar yaptırılmış bulunuyoruz. Beher serum için 6 tüp kullanılmaktadır. Bu tüplere, 6 cı tüpten başlamak üzere, 2 ci tüpe kadar, birer cc. fenollü tuzlu su konur ve sona kalan birinci tüpe de 1.6 cc. fenollü tuzlu su konur. Bu defa, 1 cc. lik pipetle 0.4 cc. den biraz fazla serum çekilir ve steril süagec kâğıdına hem pipetin dışındaki serum bulaşığı silinir, hem de pipetin içindeki fazla serum atılarak, tam 0.4 cc. serum alınır, aglütinasyon serisini birinci tüpüne, yani 1.6 cc. fenollü tuzlu suyu havi tüpe, ilâve edilir. Pipete serum çekilirken, fazla serum çekmemeye çalışılmalıdır. Çünkü pipetin içinde kalan serum bulaşığı hatalara sebep olabilir. Her serum için yeni pipet kullanılır. Bu maksat için kullanılan pipetlerin kuru olması şarttır.

Dilüsyonların yapılışı — Serum dilüsyonları yapılırken bir tüpten diğerine nakledilen serumun çok iyi karışması lâzımdır. Bilihesa, birçok serumla çalışıldığı vakit bu pipetlerin her dilüsyonda yıkanması ağızla yapılırsa çok yorucu olur. Bu gibi ahvâlde, 00 No. lu lastik puvar kullanmak lâzımdır. Pipetin nihayetine takılan puvarla emme ve basma yapılarak, pipet yıkanır. Birinci tüpe konan 0.4 cc. serumun tuzlu su ile karışması için pipet birçok defa yıkandıktan sonra 1 cc. çekilir ve ikinci tüpe taşınır, orada da pipet yıkanır ve üçüncü, dördüncü, ilâh ameliyeye devam edilir. Bu nihâl üzere 6 cı tüpe varılır. 6 cı tüpten de alınan 1 cc. dilüsyon dışarı atılır. Bu suretle 1/5 den 1/160 a kadar varan serum dilüsyonları hazırlanmış olur. Beher aglütinasyon sistemine, titresi malûm bir müsbet ile bir menfi serumla yapılmış birer şahit aglütinasyon serisi ilâve edilir.

Hazırlanmış olan serum dilüsyonlarının üzerine birer cc. mikrop süspansiyonları konur ve tüpler günece çalkılır. Böylece 1/10 dan 1/320 ye kadar varan bir aglütinasyon serisi hazırlanmış olur. Süspansiyonun fenollü tuzlu suda kendiliğinden aglütine olup olmadığını kontrol için, bir tüpe 1 cc. fenollü tuzlu su ve 1 cc. süspansiyon konur. Diğer taraftan aglütinasyonun okunmasında bir mukayese testi olmak üzere üç tüpe aşağıdaki miktarda fenollü tuzlu su ve süspansiyon konarak aglütinasyon sistemine katılır:

Tüp 1.	1.25 cc. tuzlu su	: 0.75 süspansiyon
Tüp 2.	1.50 tuzlu su	: 0.50 süspansiyon
Tüp 3.	1.75 tuzlu su	: 0.25 süspansiyon

Aglütinasyonun okunması — Aglütinasyon tüpleri 37° derecelik etüvde 24 saat bekleddikten sonra laboratuara çıkarılır ve bir saat kendi haline bırakılarak okunmaya başlanır. Netice okunurken tüpler asla çalkalanmaz. Okuma gözle yapılır.

Notisunu kayır: Tam berraklığın aglütinasyon	— + + +
Yukarıda 3 cü tüpün kesafetini tekabül eden	+ + +
“ 2 “ “ “ “	++
“ 1 “ “ “ “	+

Birinci tüpten daha kesif fakat, menfi olmayanlar, yani ⁺ teamülleri, nazarı itibara almamaktayız.

Karar — Herde arzödülecek müşahedelerimize istinaden hayvan brüselozunun teşhisi hakkındaki kriterimiz şöyledir :

1/40	- -	müsbet; aşağısı şüpheli
1/40		üç aydan fazla gebe ise müsbet
1/20	- -	şüpheli, aşağısı menfi

Düşük aglütinasyon veren gebe ineklerin kanları, muhtelif zamanlarda muayeneye tâbi tutulur ve titrede yükselme görülenler, şüpheli veya müsbet gruplarına ayrılmaktadırlar.

Arzetmiş olduğumuz sero-aglütinasyon ameliyesi, beynelmîl standart usül olarak tevsiye edilmiş usule uyumaktadır. Vaziyeti hazır dolayısıyla Stableforth'dan standart serum ve süspansiyon getirmediğimizden beynelmîl standart ucufüne tamamiyle uydurmak fırsatını elde edemedik. Bununla beraber, bu usulün millî bir standart olarak kabulünün memleketimizde hayvan brüselozunun mücadelesini kat'i olarak bir esasa bağlayacağını umuyoruz.

Brüsella aglütinasyonunda, standardizasyon işini kolaylaştırmak maksadıyla muhtelif veteriner enstitülerinin çalışma tarzlarını ve teşhis kriterlerini öğrenmek istedik. Alınacak cevapların yeknasak olması için, enstitülere, muhtelif sualleri havî bir sirküler göndermiştik. Alman cevapları aynen arzedeceğiz.

Tarım Bakanlığı Fikrî Veteriner Bakteriyoloji ve Seroloji Enstitüsü:

"1 — Bu serumlarla yapılan aglütinasyonda kullanılan suşlar; İtalya, Kıbrıs, Oc I, Oc II ve Macar I suşlarıdır. Bu suşların ilk ikisi evvelce Refik Saydam Müessesesinden tedarik edilmiş, Oc, I Oc II suşları Orman Çiftliğindeki abortus vakalarından ayırılmış, Macar I suşu ise Ziraat Vekâleti Mütchassis Müşaviri Dr. Turgut Argun eliyle Macaristan'dan gelmiştir.

2 — Aglütinasyonda kullanılan bakteri süspansiyonu ölüdür.

3 — Süspansiyon 60° derecede bir saat ısıtmak suretiyle öldürülmüştür.

4 — Süspansiyon içerisine $\frac{1}{2}$ 0.5 hesabıyla asit fenik katılmıştır.

5 — Serumların $\frac{1}{2}$ 0.5 asitfeniklî fizyolojik su ile 1/12.5 nisbetinde ana mahlûl yapıldıktan sonra birer misli artmak üzere memdutlar yapılır: 1/12.5, 1/25, 1/50, 1/100 ve ilâh...

6 — İç kuturları 9 - 10 milimetre ve uzunlukları 9 - 10 santimetre olan tüpler içersinde yaptığımız aglütinasyonda her tüpe yukarıda yazılı

serum memdutlarından 0.5 santimetre küp koyuyor ve üzerine de 0.5 santimetre küp bakteri emülsiyonu katıyoruz; böylece her tüpdeki serum + emülsiyon mecmuu bir santimetre kübü bulmakta ve serum memduu da bir misli artmaktadır.

7 — Tüpler iki saat etüvde bir saat oda derecesinde bırakıldıktan sonra aglütinasyonu okumaktayız.

8 — Okumayı gözle yapıyoruz.

9 — Neticeyi okumak için Willems'in teklif ettiği gibi 4 şahit tüp kullanıyoruz. Birinci tüpte: 0.5 fizyolojik su + 0.5 test, 2 cide: 0.625 su + 0.375 test, 3 cü tüpte: 0.75 su + 0.25 test, 4 cü tüpte: 0.875 su + 0.125 test bulunmaktadır. Birincisi —, ikincisi +, üçüncüsü + |, dördüncüsü + + + neticeye tekabül etmekte olup içine hiçbir test katılmıyan fizyolojik suyun hıraklığı da + | + nisbetindeki aglütinasyonu bildirir. + işaretine gelince, bunu da herhangi bir aglütinasyonun mevcuriyetine ihtimal verilen ve fakat ne birinci, ne de ikinci tüpe uymıyan, düğmesiz yaygınca çöküntülü tüplere veriyoruz. Başka işaret kullanmamaktayız.

10 — Biz 1/50 serum memdudunda + + + reaksiyonu müsbet, bu dereceden aşağı reaksiyonları + + + ve daha aşağı şüpheli sayıyoruz. 1/25 deki reaksiyonları nazarı itibare almıyor, menfi addediyoruz."

Tarım Bakanlığı Pendik Bakteriyoloji Enstitüsü :

"1 — Aglütinasyon için kullanılan test, jelozda üretilerek bilâhare tuzlu su ile yıkanmış canlı ve taze hâldede kullanılmaktadır.

2 — Ekilen kültürler etüvde 48 saat bırakıldıktan sonra emülsiyon yapılmaktadır.

3 — Bu emülsiyonlarda ve aglütinasyonlarda kullanılan klor sodyum mahfûlü binde 8.5 nisbetinde hazırlanmaktadır.

4 — İnaktive edilmemiş olan serum 1/50 menfi 1/100 e kadar olan şüpheli fakat aynı zamanda süt muayenesi müsbet olursa bu da müsbet kabul edilmektedir.

5 — Test olarak kullanılan mikrop emülsiyonunun muayyen ayarlı bir serum ile azami haddi tesbit edilmemiştir. Yalnız brüsellaya musap bir insan serumu ile 1/10000 gibi yüksek bir alâka göstermiş olduğundan bunu şimdilik azami had olarak kabul edebiliriz; nitekim bu kerre Karacabey Harasından gelen şüpheli bir serum ile de 1/4000 nisbetinde işlemiştir."

Yüksek Ziraat Enstitüsü ve Veteriner Fakültesi Sağlık Koruma ve Bakteriyoloji Enstitüsü :

"Müessesemizde brüseloz teşhisinde kullanılan aglütinasyon metodunun yapılması esası: Test olarak % 0.4 fenol katılmış olan jeloz kültürü emülsiyonu, berium klorit testile karıştırıldıktan sonra antijen olarak kullanılmaktadır. Şüpheli serumlar 1/25, 1/400 nisbetinde sulandırılarak muayene edilmiştir.

Netice: 1/100 müsbet sayılmaktadır. 1/25 ve 1/50 de aglütinasyon görüldüğü takdirde bu sonuçlar kompleman bağlanması reaksiyonu ile takviye edilmektedir."

Milli Savunma Bakanlığı Veteriner Bakteriyoloji Serum ve Aşı Enstitüsü :

"Refik Saydanı Mer. Hif. Mües. abortus Bang suşu kullanılmaktadır. Canlı bakteri süspansiyonu kullanılmıştır. Aglütinasyonlarda damla usulü dilüsyonlarla çalışıldı.

Evvelâ bir damla serumu 9 damla fizyolojik tuzlu su konarak 1/10 ve bir damla serumu 19 damla fizyolojik su konarak 1/20 ve bir damla serumu 29 damla fizyolojik su konarak 1/30 serum dilüsyonları yapılmış ve bu dilüsyonlardan ayrı ayrı ikişer damla alınarak 18 damla antijene konup 1/100 - 1/200 - 1/300 nisbetleri elde edilmiştir.

Aglütinasyonlar 24 saat etüde bırakıldıktan sonra okunmuştur. Okuma şöyle yapılmıştır: 1/100 menfi, yukarısı müsbettir."

Tarım Bakanlığı Bursa Bölge Bakteriyoloji Laboratuvarı :

"Melitensis antijeni: İtalya ve Pastör menşeli suşlardan; Bang antijeni: Kopenhag, Kıbrıs, Berlin, Macar menşeli suşlardan hazırlanmıştır.

Kullandığımız bakteri süspansiyonu % 0.5 fenolü fizyolojik su ile temasta bırakılarak öldürülmüştür.

Aglütinasyonun yapılış tarzı: Muayene serumun 1/25, 1/50, 1/100, 1/200, 1/400, 1/800, 1/1600 e kadar % 0.5 fenolü fizyolojik su içinde mahlülleri yapılır.

Bu maksatla ilk tüpe fenollü fizyolojik sudan 2.4 cc. konur. Üzerine muayene edilecek serumdan 0.1 cc. ilâve edilip karıştırılır. Diğer taraftan, evvelce 1 cc. fenollü fizyolojik tuzlu su konmuş olan 6 tüpe, 1 ei tüpten (1/25) den başlayarak 1 cc., tüpten aktarmak suretiyle son tüpe kadar ameliyeye devam edilerek yukarıdaki nisbetler elde edilir; son tüpte fazla kalan 1 cc. Serum atılır. Toplamda kullandığımız tüplerin kutru 6 mm., uzunluğu 9.5 cm. dir.

Bundan sonra kesif testten 0.5 cc. hesabıyla bütün tüplere antijen ilâve edilir. Tüplerdeki antijen kesafeti $\frac{1}{1}$ asit sülfirik mahlülünün 9.9 cc. ve $\frac{1}{1}$ barium klorür mahlülünden 0.1 cc. ilâve edildiği zaman husule gelen bulanıklık kadardır.

Bu kesafette antijen kullanmaktan maksadımız az aglütinimleri ihtiva eden serumlarda teamülün daha net olarak vukua gelmesini temini maksadıyledir. Kesif antijen testi hazırlandığı zaman o nisbette aulanır ki bundan 0.5 cc. ü 1 cc. serum mahlülü üzerine ilâve edildiği zaman yukarıdaki barium süfat bulanıklığına tekabül etsin; bu maksatla her yeni antijen hazırlandığı zaman kontrol yapılır. Bütün bu ameliye bittikten sonra tüplerin muhtevisi 1.5 cc. dir.

1.5 santimetre küp içerisinde teamülü yapmazız. daha fazla muhtevilere nazaran aglütinasyonun sür'atle meydana gelmesini temin içindir. Diğer taraftan 1 cc. fenollü tuzlu su ihtiva eden bir tüp; 0.5 cc. kesif antijen ilâve edilerek tuzlu su karşısında antijen kontrolü; yine $\frac{1}{25}$, $\frac{1}{50}$ müsbet serum karşısında antijen kontrolleri de hazırlandıktan sonra bütün tüpler 24 saat müddetle $37^{\circ}5$ sentigratik etüvlere konur. Bu müddetten sonra çıkarılarak işleyen serumların hadleri tesbit edilir. Az veya şüpheli teamül veren bulunursa 24 saat daha laboratuvar derecesinde bırakılır. Bu müddetini hitamında aglütinasyon gözle tetkik edilir.

--- $\frac{1}{25}$ lik bir teamül, tüp dibinde kitlevi aglütinasyon çöküntüsü ve üstteki mayin yukarıda zikredilen fenollü fizyolojik tuzlu sudaki antijen kontrolüne nazaran tamamiyle berrak olması; --- $\frac{1}{50}$ lik bir teamül ise kitlevi bir aglütinasyon çöküntüsü ile birlikte --- $\frac{1}{25}$ lik teamüle nazaran üstteki mayin $\frac{1}{25}$ kadar bulanıklık göstermesi; --- $\frac{1}{50}$ lik bir teamül : aglütinasyon çöküntüsü ile birlikte üstteki mayin $\frac{1}{50}$ bir bulanıklık; --- $\frac{1}{100}$ lik bir teamül ise his edilebilecek bir aglütinasyon çöküntüsü ve $\frac{1}{75}$ bulanıklık göstermesiyle karakterize edilir.

Normal hayvan serumlarında nadiren $\frac{1}{20}$ nisbetinde aglütinasyon görüldüğüne nazaran :

- 1/20 - + + + işleyen bir serumu şüpheli,
- 1/50 - - + + işleyince müsbet kabul etmekteyiz.

İnsan serumlarında, şüpheli araz görülüyorrsa $\frac{1}{25}$ - - $\frac{1}{50}$ lik teamül veren serumları asgari müsbet had olarak kabul etmekteyiz. Araz bulunmadığı takdirde $\frac{1}{100}$ ve yukarısını müsbet saymaktayız. Maama-fih, nadir olarak, bazı normal serumlarda, dibertküloz, tifüs; paratifüs gibi hastalıklarda bazan $\frac{1}{200}$ veya $\frac{1}{300}$ e kadar serumu işleyeceği hatırlanarak $\frac{1}{200}$ den yukarıya vazih teamül vermiyen insan serumlarını bir saat 55° derecede inaktive ettikten sonra yeniden aglütinasyona tâbi tutmaktayız."

Bizim enstitümüz de dahil, 6 müessesenin 6 sı da ayrı ayrı metodlarla çalıştığı gibi teşhis kriterleri de ayrıdır. Yukarıda arz edilen enstitülerin çalışma usulleri ve teşhis kriterleri hakkında yukarıdaki bir malumat edinebilmemiz için, bu enstitülere maddeler halinde sorulan suallerin cevaplandırılması rica edilmiştir. Maalesef, sorularımızın bir kısmı cevapsız bırakılmış ve bir kısmına da natamam cevaplar verilmiştir. Bu farklar aşağıdaki cetvelde daha bariz olarak görülecektir;

Cetvel 8

Enstitü	Süspan-siyonun nihai kesafeti (1) (Densité finale)	Antiseptik	Süspan-siyonun hazırlanma tarzı ve standardizasyonu (Préparation de suspension)	Aglütinasyonun yapılışı (Dilution du sérum)	Etüve tutulma süresi	Teşhis kriterleri (Critères de diagnostic)
Refik Sayılı	Brown 2	Fenol 0.5	Bir suşla hazırlanmış, 60° de öldürülmüş, malûm serumla standardize edilmiş (Avec une souche tuée à 60°)	1.10 + 1.320 1 cc. serum + 1 cc. süspan-siyon	21	1.10 --- + müsbet (+) 1.20 --- ++ güphemli (+) aşığı menfi (-)
Etilik	Brown 2 (x)	Fenol 0.5	5 suşla hazırlanmış, 60° de öldürülmüş, malûm serumla standardize edilmiş (5 souches tuées à 60°)	1.25 + 1.50 1.100 ilal. 0.5 cc. serum + 0.5 süspan-siyon	21	1.50 --- + müsbet (+) 1/50 + + + + güphemli (-) 1.25 menfi (-)
Pendik	Brown 0.4 (x)	—	Kaç suşla çalıştığı meçhul ? (Pas d'indication)	1.50, 1.100... Inaktive serumla, başka malumat yok	7	1.100 den yukarı müsbet (+) 1.100 den aşağı güphemli (-) 1.50 menfi (-)
Y. Z. B. İhtiyar Enstitüsü	?	Fenol 0.1	Malumat vermiyor; (Pas d'indication)	1.25 den 1.100 kadar, başka malumat vermiyor	7	1.100 minus - bet (-) güphemli ve menfi için kriter yok
M. S. B. Serum ve Aşı Enstitüsü	?	—	Bir suşla çalışıyor. canlı süspan-siyon (Avec une souche vivante)	1/100, 1/200 + 300. 18 dakika süspan-siyona 2 tanımlı serum dilüsyonu	21	1.100 menfi, yukarı müsbet "1.100 (-) + 1/100 (+)"
Eursa Bölge laboratu.	1/1 H2 SO4 den 0.9 cc. + 1/1 C12 B den 0.1	Fenol 0.5	1 suşla çalışıyor. fenolle öldürüyor. (Avec 1 souche tuée par phénol)	1.125 den 1.100 kadar 1 cc. serum dilüsyonuna 0.5 süspan-siyon ilavesiyle	21 veya 48	1.20 --- + + güphemli (-) 1.50 + + + müsbet (+)

(1) Nihai kesafet : Serum dilüsyonu — süspan-siyonun verdiği kesafettir.

(X) Bu müesseselerin bize göndermiş oldukları süspan-siyonların kesafeti, tarafımızdan tesbit edilmiştir.

Yukardaki cetvelde eksikler olmasına rağmen, çalışma farklarıyla, teşhis kriterleri arasındaki büyük farkları görmek mümkün oluyor.

Bu farkları amelî cihetten ölçmek maksadıyla yukarıki müesseselere 25 adet hayvan serumu gönderildi. Kendi usulleriyle muayeneden sonra bu serumları müsbet, menfi ve şüpheli diye cevaplandırmaları rica edildi. Pendik Bakteriyoloji Müessesesi ile Veteriner Fakültesi Sağlık Koruma Enstitüsü, müteaddit ricalarımıza rağmen cevap vermemişlerdir. Diğer müesseselerin cevaplarını aşağıdaki cetvelde toplu olarak arz ediyorum :

Cetvel 9

Enstitünün ismi	Müsbet (+)	Şüpheli ()	Menfi (-)
Refik Saydan	13	5	7
B. Enstitüsü	12	4	9
D. Enstitüsü	15		9 bir serum ampülü kırılmış
F. Enstitüsü	19		6

F. Enstitüsü yalnız müsbetleri bildirmiş, diğerleri hakkında sadece aglütinasyon titresini bildirmekle iktifa etmiştir. Şüpheli ve menfileri bildirmemiştir. D. Enstitüsünün kriterlerinde şüpheli katagori yoktur.

Ameliye ve kriter arasında fark olduğu halde, Stabeform'un (yukarıda arzedilmiş olan) muhtelif memleket metod ve kriterleriyle aldığı neticelere nazaran, farklar daha azdır. Bizim neticelerle B. Enstitüsünün neticeleri arasında müsbet ve şüphelilerde bir hayvan fark ediyor. Bizim kriterimiz, B. Enstitüsüne nazaran biraz daha sıkıdır. D. ve F. Enstitülerinin ise bizden daha sıkı oldukları görülüyor. Bu iki enstitünün teşhis kriterleri, bizimkine nazaran yüksek ise de, kullandıkları süspansiyon, az kesif ve daha aglütinabl olduğundan, neticede bizden daha sıkı oldukları görülüyor. Bizim teşhis kriterimiz, meslekdaşlar tarafından daha şiddetli bulunuyordu. Bu müşahadeler, meslekdaşlarımızın yandıklarımı meydana koymaktadır.

Yukardaki 5 enstitüye kendi süspansiyonunuzdan bir miktar gönderilerek 25 serumun aşağıdaki tarzda aglütinasyonu yapıp alınan neticelerin bildirilmesi rica edildi :

Kutuda iki şişe, 60° derecede öldürülmüş sonra 0.5 fenol ilâve edilmiş Bang emülsiyonu ile 25 adet Bang'den şüpheli serum vardır. Bu serumların, gönderilen emülsiyonla aşağıda arzedilen usullerimize göre aglütinasyonlarının yapılmasını ve neticenin, serumların hızasına bildirilmesini rica ederiz.

a) Aglutinasyonda kullanılacak tuzlu su binde 8,5 tuzu ve 0,5 fenolü havi olmalıdır.

b) Gönderilen Bang emülsiyonu olduğu gibi kullanılacaktır.

Aglütinasyonun yapılış tarzı :

1 — Beher serum için 10 tüp alınır.

2 — Bu tüplerden birincisine 1,6 cc., diğerlerine 1 cc. fenollü tuzlu su konur.

3 — İlk tüpe muayene edilecek serumdan 0,4 cc. konarak 2 cc. ye iblağ edilir. (Serum ampülden çekildikten sonra pipetini dışındaki serum bulaşığını almak için, pipet steril süzgeç kâğıdı ile silinir.)

4 — İlk tüpe alınan serum iyice karıştırıldıktan sonra 1 cc. serum meblulü çekilir ve ikinci tüpe götürülür, bu suretle son tüpe kadar devam edilir. Son tüp de karıştırıldıktan sonra, 1 cc. serum meblulü çekilir ve atılır. Bu suretle beher tüpte 1 cc. serum meblulünü havi, 10 tüplük bir seri hazırlanmış olur.

5 — Bu tüplere, gönderilmiş olan Bang süspansiyonundan 1 cc. konur ve bu suretle, tüplerdeki mayi miktarı 2 cc. ye çıkar. Bu tarzda, 1/10 dan başlamak suretiyle 1/5120 ye kadar dilüsyonlar yapılmış olur.

6 — Şahit olarak 1 tüp almak lazımdır :

1 inci tüpe 1 cc. fenollü tuzlu su ve 1 cc. Bang süspansiyonu konur; 2 nciye 1,25 cc. fenollü tuzlu su ve 0,75 cc. Bang süspansiyonu konur; 3 üncü tüpe 1,5 cc. fenollü tuzlu su ve 0,5 cc. Bang süspansiyonu konur; 4 üncü tüpe 1,75 fenollü tuzlu su ve 0,25 Bang süspansiyonu konur.

7 — Bütün tüpleri güzelce karıştırılarak 37° derecelik etüvde 24 saat bekletildikten sonra laboratuara çıkarılır ve 1 saat haline bırakıldıktan sonra okunur.

Aglütinasyonun okunması :

8 — Aglutinasyon neticeleri okunurken tüpler çalkalanmaz, aglutine olmamış tüplerde bir teressüp bulunsa bile dipte nokta halinde bir yere toplanmıştır. Aglutinasyon olduğu zaman, çökme tüpün dibini, aglutinasyonun derecesine göre gösterir.

9 — Okunma şahit tüplerle mukayese suretiyle yapılır. Aglutinasyon aşağıdaki tarzda derecelendirilir. :

- = Şahit bir numaralı tüpün kesafetinde olacaktır.
- 1 = Şahit iki numaralı tüpün kesafetinde olacaktır.
- 2 = Şahit üç numaralı tüpün kesafetinde olacaktır.
- 3 = Şahit dört numaralı tüpün kesafetinde olacaktır.
- 4 + ... = Tam bir çöküntü olacak ve üstteki mayi tamamıyla berrak olacaktır.

Yukardaki kesafet mütalâa edilirken, müsbetlerde, dipte hasıl olması lâ-

zım olan aglütinasyona mahsus çöküntüyü de göz önünde tutmak lazımdır.

10 — Aglütinasyon ameliyesine karşı bir tenkidiniz varsa mufassalan bildiriniz rica olunur.

11 — Serumların kargısına, alınacak titreler bildirilmekle iktifa olacaktır. Misâl olarak şunu yazıyoruz :

Serum	Netice
59	1/20 ++ ++ 1/40 + = 1/80 —
61	1/640 + ++ ++ 1/1280 + 1/1260 —
62	1/20 + + 1/40 —

Enstitülerin beşi de cevap verdi. Alınan neticeler bizim kriterimize göre müsbet şüpheli ve menfi diye tasnif edilerek aşağıdaki cetvelde arz ediliyor :

Cetvel 10

Serum No	E n s t i t ü						Düşünceler
	Refik	Saydam	B	C	D	E	
1	+	+	+	+	+	+	+
2	+	+	+	+	+	+	+
3	+	+	+	+	+	+	+
4	+	+	+	+	+	+	+
5	—	—	—	—	—	—	—
6	+	+	+	+	+	+	+
7	—	—	—	—	—	—	—
8	—	—	—	—	—	—	—
9	—	—	—	—	—	—	—
10	—	—	—	—	—	—	—
11	—	—	—	—	—	—	—
12	—	—	—	Kırık	—	—	—
13	+	+	+	+	+	+	+
14	+	+	+	+	+	+	+
15	+	+	+	+	+	+	+
16	—	—	—	—	—	—	—
17	+	+	+	+	+	+	+
18	+	+	+	+	+	+	+
19	—	—	—	—	—	—	—
20	+	+	+	+	+	+	+
21	—	—	—	—	—	—	—
22	—	—	—	—	—	—	—
23	+	+	+	+	+	+	+
24	+	+	+	+	+	+	+
25	—	—	—	—	—	—	—

Ustümizle muayene edilmiştir.

Bizim tafsîlâtî prospektüsümüze rağmen, bazı enstitüler tarafından ufak tefek değişiklikler yapıldığı, alınan neticelerden anlaşılmaktadır. Yukarıdaki neticeleri, toplu olarak 11 numaralı cetvelde görmek mümkündür.

Cetvel 11

Enstitü	Müsbet (+)	Şüpheli	Menfi (-)	Değerlendirme
Refik Saydam	13	5	7	
B Enstitüsü	15	4	6	
C "	18	1	5	Bir serum vaka
D "	16	3	6	(1) Bir serum başka
E "	16	5	4	enstitülerde bulunmaya
F .. (1)	14	4	6	edilmiş

Bu tecrübelerde kullanılan serumların çoğu fena şartta muhafaza edilmiş, paradoksal netice verenlerden seçilmiştir. Maksudumuz, en fena şartlar altında çalışıldığı halde, zuhura gelebilecek inhiraların nisbetini ölçmektir. Bunlara, usullere riayetsizliği de hâve (dince ekde edilen) farkları tabii bulmak kaçınılmazdır.

B, D ve E enstitülerinin kendi usulleriyle ve bizim usulümüzle, aynı serumlardan aldıkları aglütinasyon neticelerini toplu olarak aşağıdaki cetvelde arz ediyoruz :

Cetvel 12

Serum No.	B Enstitüsü		D Enstitüsü		F Enstitüsü	
	Kendi usulü	Bizim usulü	Kendi usulü	Bizim usulü	Kendi usulü	Bizim usulü
	Leur méthode	Notre méthode	Leur méthode	Notre méthode	Leur méthode	Notre méthode
1	+	++	-	+	+	-
2	+	+	+	+	+	-
3	+	+	+	+	+	+
4	-	-	+	+	+	-
5	-	-	-	-	-	-
6	+	+	+	+	-	+
7	-	-	-	-	-	-
8	-	-	-	-	-	-
9	-	-	-	-	-	-
10	-	-	+	+	+	-
11	-	-	+	+	+	+
12	-	-	-	-	+	-
13	+	+	krak	+	+	+
14	+	+	+	+	+	+
15	+	+	+	+	+	?

Serum No.	B Enstitüsü		D Enstitüsü		F Enstitüsü	
	Kendi usulü Leur méthode	Bizim usulü Notre méthode	Kendi usulü Leur méthode	Bizim usulü Notre méthode	Kendi usulü Leur méthode	Bizim usulü Notre méthode
16	—	+	+	+	+	+
17	+	+	—	+	+	+
18	+	+	+	+	+	+
19	—	—	—	—	—	—
20	—	+	+	+	+	+
21	+	+	+	—	—	+
22	—	—	—	—	+	—
23	+	+	+	+	—	+
24	+	+	—	+	+	+
25	—	—	—	+	+	—

Kendi antijen ve usulleriyle yapılan çalışmalardaki farklar büyük olduğu halde bizim antijen ve usullerimizle, yani yeknesak usulle çalıştıkları zaman, arasındaki farkların nisbeten azaldığı görülüyor. Enstitüler muntazaman, hep aynı usulle çalıştıkları takdirde, hataların asgariye düşeceği muhakkaktır.

Usulümüzü bir defa için tatbikine mecbur edilmiş olan laboratuvar, kendi usulüne aykırı olan bu usulü yadırgadığında, bazı ihmâl ve hataları tabii görmek icap eder. Bu neticeleri toplu olarak aşağıdaki cetvelde veriyoruz :

Cetvel 13

Netice (Résultat)	Enstitü B		Enstitü D		Enstitü F	
	Kendi La leur	Bizim La nôtre	Kendi La leur	Bizim La nôtre	Kendi La leur	Bizim La nôtre
Müsbet +	12	15	15	16	19	14
Şüpheli	4	4	—	3	—	4
Menfi —	9	6	9	6	6	6

Toplu olarak gösterilince aradaki farklar daha azalmakta ise de, bu üç enstitünün neticeleri arasında, kendi metotları ile çalışıldığı zaman 9, yeknesak usulle çalışıldığı zaman ise 7 tehalüfün mevcudiyeti görülüyor.

Bu müşahade, serolojik teşhislerin daima aynı laboratuvarında ve yetmiş elemanlar tarafından yapılması lüzumunu belirtmektedir.

Müesseselerden çalışma usulleri sorulduğu zaman, aynı enstitüden muhtelif zamanlarda, başka başka çalışma metodu alınmıştır. Bu da, aynı enstitüde sık sık personel ve metot değişiklikleri husule gelmekte olduğunu göstermektedir.

Hayvan brüselozu ile yapılacak mücadelede standart bir aglütinas-

yon usulünün tesbiti, en büyük ihtiyaç halinde belirmiştir. Bu hastalık üzerinde etütler yapmakla beraber, diğer laboratuvarlara lazım olacak standardize edilmiş süspansiyonları göndermekle mükellef hususî bir laboratuvara ihtiyaç vardır.

III — AGLÜTINASYON ÜZERİNDE ARAŞTIRMALAR

Memleketimizde, standart bir aglütinasyon usulünün lüzumu tebarüz ettirildi. Aglütinasyon ile ilgili meseleler üzerinde yapılan araştırmalardan bahsedeceğiz :

Aglütinasyonun 24 ve 48 saat sonra okunması arasındaki fark — Yüksek aglütinasyon veren serumlarda, etüvde 48 saat bekletmenin büyük bir ehemmiyeti yoksa da, düşük aglütinasyon veren serumlarda bir faydası olabilir. A Çiftliğinden gelmiş olan serumlarla yapılan aglütinasyonun okunmasından alınan neticeler aşağıdaki 14 numaralı cetveldedir :

Cetvel 14

Serum No.	1/10		1/20		1/40		1/80		1/160	
	24 Sa (Heures)	48 Sa (Heures)	24 Sa (Heures)	48 Sa (Heures)	24 Sa (Heures)	48 Sa (Heures)	24 Sa (Heures)	48 Sa (Heures)	24 Sa (Heures)	48 Sa (Heures)
15	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
2	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
18	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
11	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
210	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
225	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
190	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
176	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
192	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
177	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
196	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
182	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—

Görüldüğü gibi 48 saat etüvde bekletmekle ekseriya \pm ve nadiren $\pm \pm$ lik bir fark görülür. Yüksek aglütinimleri havi serumlarda ileri dilüsyonlarda, farklar fazla değildir. Binaenaleyh 48 saat sonra okumalarda bir fayda görmüyoruz.

Muhtelif enstitülerden gönderilmiş olan süspansiyonların kesafeti — Müessesemize, Rükres'ten Cantacuzino Enstitüsü ve Kopenhag'tan Statens Seruminstitut, Tarım Bakanlığı Etlik Enstitüsüyle Pendik Enstitülerinden birer miktar brüsella süspansiyonu gönderilmişti. Cantacuzino Enstitüsünden gelen süspansiyon kesifti; 30 defa tuzlu suda sulandırıla-

rak kullanılmayı tavsiye ediliyordu. Kopenhag, Etlik ve Pendik Enstitülerinin süspansiyonları, kullanılmaya hazır bir hâlde gönderilmişti. Biz, S 6 suşu gelinceye kadar, Müessesemizin kolleksiyonundan seçilmiş bir *Brucella Abortus Bang* ile çalışıyorduk; sonradan S 6 suşu ile çalışmaya başladık. Bizim ve muhtelif enstitülere ait süspansiyonların Brown kesafet serisinin tüplerine göre kesafetleri tayin edildi :

Etlik Enstitüsü, Brown'un 4 No. lu tüpü kesafetinde
 Cantacuzmo, Brown'un 2 No. lu tüpü kesafetinde,
 Statens Serum, Brown'un 2 No. lu tüpü kesafetinden daha kesif (2.4)
 Pendik, Brown'un 1 No. lu tüpü kesafetinden daha açık (0.8)
 R. Saydam, Brown'un 4 No. lu tüpü kesafetinde idiler.

Pendik Enstitüsünün, çok açık süspansiyonda çalıştığı görülüyor. Etlik Enstitüsü, bizim gibi normal bir süspansiyonda çalışmaktadır.

Yukarıki süspansiyonların aglütinabilitesi — Yukarıki süspansiyonlarla, bizim S 6 suşuyla hazırladığımız süspansiyonun aglütinabilitesi aranmak üzere, muhtelif serumlarla aglütinasyonlar yapıldı. Neticeler 15 numaralı cetvelde görülecektir :

Cetvel 15

Serum No.	Süspansiyon	1-100	1-200	1-400	1-800	1-600	1-3200	1-6400	1-12800	1-25600
Etlik No. 1	Bükres	+++	++	+	+	+	+	+	+	+
	Kopenhag	++	+	+	+	+	+	+	+	+
	Etlik	++	+	+	+	+	+	+	+	+
	Pendik	+++	++	+	+	+	+	+	+	+
	R. Saydam (eski)	++	+	+	+	+	+	+	+	+
	R. Saydam S6	++	+	+	+	+	+	+	+	+
Etlik No. 2	Bükres	+++	++	+	+	+	+	+	+	+
	Kopenhag	++	+	+	+	+	+	+	+	+
	Etlik	++	+	+	+	+	+	+	+	+
	Pendik	++	+	+	+	+	+	+	+	+
	R. Saydam (eski)	++	+	+	+	+	+	+	+	+
	R. Saydam (S. 6)	+++	++	+	+	+	+	+	+	+

Cedvel 15 den devam

Grup No.	Süspansiyon	1:100	1:200	1:400	1:800	1:1600	1:3200	1:6400	1:12800	1:25600
İmamın san	Bükres	0 - + -	+ + + +	+ + + +	+ + + +	+ + + +	+ + + +	- - -	-	-
	Kopenhag	+ + + +	+ + + +	+ + + +	+ + + +	+ + + +	+ + + +	- -	-	-
	Etilik	0 - + +	+ + + +	+ + + +	+ + + +	+ + + +	+ + + +	- -	-	-
	Pendik	+ + + +	+ + + +	+ + + +	+ + + +	+ + + +	+ + + +	+ + + +	- -	-
	R. Saydam (Eski)	- - + +	+ + + +	+ + + +	+ + + +	+ + + +	+ + + +	+ + + +	- -	-
	R. Saydam S5	+ + + +	+ + + +	+ + + +	+ + + +	+ + + +	+ + + +	+ + + +	- -	-
	R. Saydam (S 6)	+ + + +	+ + + +	+ + + +	+ + + +	+ + + +	+ + + +	+ + + +	- -	-
K (e)	Bükres	+ + + +	+ + + +	+ + + +	+ + + +	+ + + +	+ + + +	- -	-	-
	Kopenhag	+ + + +	+ + + +	+ + + +	+ + + +	+ + + +	+ + + +	- -	-	-
	Etilik	+ + + +	+ + + +	+ + + +	+ + + +	+ + + +	+ + + +	- -	-	-
	Pendik	+ + + +	+ + + +	+ + + +	+ + + +	+ + + +	+ + + +	- -	-	-
	R. Saydam (eski)	+ + + +	+ + + +	+ + + +	+ + + +	+ + + +	+ + + +	- -	-	-
	R. Saydam (S 6)	+ + + +	+ + + +	+ + + +	+ + + +	+ + + +	+ + + +	- -	-	-
	R. Saydam (S 6)	+ + + +	+ + + +	+ + + +	+ + + +	+ + + +	+ + + +	- -	-	-

Süspansiyonlar aglütinabilitelerine göre şöyle sıralanabilirler :

- Pendik
- Bükres
- Kopenhag
- R. Saydam (S 6)
- R. Saydam (eski)
- Etilik

Süspansiyonlardan en fazla aglütinabl olanı Pendik ve en az aglütinabl olanı da Etilik süspansiyonudur. Aglütinabilite cihetinden Etilik süspansiyonu ile Refik Saydamınki birbirine uygundur denebilir. Diğer süspansiyonlar, kesafetleriyle makûsen mütenasip olmak üzere derecelendiği görülmür.

Buzlukta saklanmış eski süspansiyonlarda aglütinabilite farkı — Muhelif süspansiyonların aglütinabilitesi 28.1.1944 de yapılmıştı. Buzlukta 24.XI.1944 tarihine kadar muhafaza edilmiş olan bu süspansiyonlarla tekrar aglütinasyon yapılarak aralarındaki aglütinabilite farkının husule gelip gelmediği arandı. Evvelce kullanılmış olan serumlardan kalmamış olduğundan başka bir serumla çalışmak mecburiyeti hasıl oldu. Neticeler aşağıdaki 16 sayılı cetveldedir :

Cedvel 16

Süspansiyon ve hazırlanma tarihi (La suspension et date de préparation)	1-400	1-500	1-1600	1-3200	1-6400	1-12800	1-25600
Bükrek 28.XII.42	+	+	+	+	+	+	+
Wopenbag 29.IX.43	+	+	+	+	+	+	+
Eşik 15.XII.43	+	+	+	+	+	+	+
Fenolik 30.VII.43	+	+	+	+	+	+	+
R.Saydam (86) 22.XII.42	+	+	+	+	+	+	+
R.Saydam (eski) 6X.II.42	+	+	+	+	+	+	+
R.Saydam (S 6) 17.XI.41	+	+	+	+	+	+	+

Yukarıki aglütinasyonlar merkep serumuyla yapılmıştır. 15 inci cetveldeki serumlardan daha yüksektir. Bundan dolayı tam bir mukayese yapılamıyorsa da, S 6 ile hazırlanmış olan eski ve yeni süspansiyonlarımızla mukayese edilince, eskimenin aglütinabilitede bir artmaya sebep olduğu görülüyor.

Enebi süspansiyonların bizim elimize varmasına kadar yollarda fena şeraitte kalmış olduğunu da göz önüne alırsak, eskimenin süspansiyonların aglütinabilitesi üzerinde çok büyük tesirler yapmadığını kabul etmek icap eder. Herde arzedilecek müşahadeletimiz, bu fikrimizi takviye edecek mahiyettedir.

Fenollü ve formollü süspansiyonlar arasındaki fark — Müessesemizde bang suşuyla hazırlanmış, 60° derecede bir saat ısıtılarak öldürülmüş ve bir kere yıkanarak Brown'ın ikinci tüpüne göre ayarlanmış bir süspansiyon, üç kısma ayrılarak, birinci kısmı antiseptiksiz, diğer iki kısımdan birisine % 0.5 fenol, diğerine % 0.1 formol kondu. Bu üç süspansiyonla yapılan aglütinasyonda vazih farklar görmedik.

Fenollü ve formollü süspansiyonların, oda derecesinde ve buzlukta

muhafaza edildiklerine göre aralarındaki aglütinabilite farkı — Yukarıdaki fenollü ve formollü süspansiyonlar ikiye bölünerek, bir kısmı buzlukta, diğer kısmı laboratuvar derecesinde, karanlıkta 24.II.1944 den itibaren muhafaza edildi, 22.XI.1944 te yani, 9 ay sonra yapılan aglütinasyondan alınan neticeler aşağıdadır:

Cedvel 17
22 - XI - 1944

Süspansiyon	Muhafaza tarzı (Méthode de Conservation)	1:100	1:200	1:400	1:800	1:1600	1:3200	1:6400	1:12800
Formüllü	Oda (chambre)	—	—	—	+++	+++	++	++	—
	Buzluk (Glacière)	—	—	—	+++	+++	++	++	—
Formüllü	Oda (Chambre)	—	—	—	+++	+++	++	++	—
	Buzluk (Glacière)	—	—	—	+++	+++	++	++	—
Resmî talimat 4- 21.II.1944 de alınan netice		—	—	—	+++	+++	++	++	—

Zor hadisesi süspansiyona bağlı bir hadise değildir. Merkezlerde hazırlanan bu serum, her süspansiyonla z o n hâdisesi vermektedir. Yukarıki cetvelde görüldüğü üzere formollü süspansiyonlarda aglütinabilite fenollüye nazaran, pek az farklıdır. Fakat 24.II.1944 te yapılmış olan aglütinasyonla mukayesede, gerek fenollü ve gerekse formüllüde, cüz'î bir aglütinabilite farkı görülüyor. Oda derecesinde saklamamın, aglütinabilitede farklar yaratmadığı görülüyor.

21.XII.1945 de aynı süspansiyonların aglütinabilitesi arandı. Bu defa tavşanda hazırlanmış ve z o n hadisesi vermeyen bir serum kullanıldı. Alınan neticeler 18 numaralı cetvelde arz ediliyor.

Hazırladıklarından 22 ay sonra yapılan aglütinasyon neticelerine göre, formüllü ve fenollü süspansiyonlar arasında farklar olmadığı görülüyor. Vakua, oda derecesinde saklanmış olan fenollü süspansiyon ile Frigidair'de saklanan arasında bir — lik bir fark görülüyorsa da bu fark pipet veya çalışma hatasından da olabilir.

Yukarıki süspansiyonlarda 28.IX.1946 da, birisi tavşanda hazırlanmış yüksek serum ve diğeri düşük keçi serumuyla aglütinasyonlar yapıldı. (Cetvel No. 19 ve 20).

(Après 31 mois de Conservation)

Süspansiyon	Muhafaza tarzı	1/80	1/160	1/320	1/640	1/1280	1/2560	1/5120	1/10240
Fenollü	Oda								
	(Chambre)	+	+	+	+	+	+	+	+
	Buzluk (Glacière)	+	+	+	+	+	+	+	+
Formüllü	Oda								
	(Chambre)	+	+	+	+	+	+	+	+
	Buzluk (Glacière)	+	+	+	+	+	+	+	+
Brown 4 kesafetinde taze süspansiyon (S 6) (Suspension fraîche)		+	+	+	+	+	+	+	+

Cetvel 19 (Tavşan serumuyla) (avec serum de lapin)

Süspansiyon	Muhafaza tarzı	1/100	1/200	1/400	1/800	1/1600	1/3200	1/6400
Formüllü	Oda							
	(Chambre)	+	+	+	+	+	+	+
	Buzluk (Glacière)	+	+	+	+	+	+	+
Fenollü	Oda							
	(Chambre)	+	+	+	+	+	+	+
	Buzluk (Glacière)	+	+	+	+	+	+	+
Brown 2 kesafetinde taze süspansiyon (S 6) (Suspension fraîche)		+	+	+	+	+	+	+

Cetvel 20 (Keçi serumuyla) (avec serum de chèvre)

Süspansiyon	Muhafaza tarzı	1/20	1/40	1/80	1/160	1/320	1/640	1/1280
Formüllü	(Chambre)							
	Oda		+	+	+	+	+	+
	Buzluk (Glacière)		+	+	+	+	+	+
Fenollü	Oda							
	(Chambre)		+	+	+	+	+	+
	Buzluk (Glacière)		+	+	+	+	+	+
Brown 2 kesafetinde taze süspansiyon (Suspension fraîche)		+	+	+	+	+	+	+

31 ay oda derecesinde ve frijidairde muhafaza edilmiş olan fenollü ve formollü süspansiyonların aglütinabilitelerinde değişmeler husule gelmediğini 19 numaralı cetvelde görüyoruz. Bununla beraber, yeni süspansiyona nazaran, eskilerinde vazih bir aglütinabilite artması göze çarpıyor. 20 No. lu cetveyle, 11 numaralı keçinin serumu ile kullanmakta olduğumuz standart süspansiyonumuzla yapılan aglütinasyonlarda z o n hadisesine rastlanmamıştır. Bu defa, eski süspansiyonlarda bu hadiseye şahit oluyoruz. Z o n hadisesi hem fenollü ve hem de formollü süspansiyonlarda, saklanma farkı olmadan, zahir etmiştir. Oda derecesinde, 18° - 22° derecede, veya frijidairde 5° derecede saklamanın farkı yalnız fenollüde görülmüştür. Oda derecesinde saklamanın aglütinabilitesinde artma az olmuştur.

Diğer bir susla (S 6) ve iki misli kesafette hazırlanmış fenollü diğer bir süspansiyonda, 9 ay eskimecin aglütinabilite üzerinde tesir etmemiş olduğunu aşağıda göreceğiz. Bu eski süspansiyonda da z o n husulünde bir artış görülmüştür.

S 6 susuyla hazırlanmış, Brown'un 4 üncü tüplü kesafetinde ve buzlukta muhafaza edilmiş eski bir süspansiyonla yeni süspansiyon arasında aglütinabilite cihetinden fark görmedik :

Cetvel 21

0.5 oranlı süspansiyon	1:20	1:100	1:500	1:1000	1:3200	1:6400	1:12800	1:25600	1:51200	1:102400
2.XII.1943 arifli	-	-	-	+	+	+	+	+	+	-
1.XI.1941 arifli	-	-	-	+	+	+	+	+	+	+

Aynı susla ve aynı geraitte hazırlanmış süspansiyonlardan birisinin, 9 ay frijidairde kalmakla aglütinabilitesinden bir şey kaybetmediği görülmüyor. Z o n hadisesi veren bir serum muvacehesinde, eski süspansiyonda bu hadise daha bariz bir şekil almıştır.

Cetvel 22

Serumu	50° de 1-2 saat usuna	1:20	1:50	1:100	1:200	1:1000	1:5000	1:5000
Inek 3. 038 (Vache)	Isınmamış (Non chauffé)	+	+	+	+	+	+	-
	Isınmış (Chauffé)	-?	-	-	-	-	-	-
Inek 133 932 (Vache)	Isınmamış (Non chauffé)	+	+	+	+	+	+	-
	Isınmış (Chauffé)	+	+	+	+	+	+	-

Isınmamış serumların aglütinabilitesi üzerin etkisi — C Çiftliğinden gelen inek serumlarından müsbet olan iki serum, ikiye ayrılarak bir kısmı 55° derecelik benmaride yarım saat ısıldıktan sonra, ısınmamışlarla mukayeseli olarak aglütinasyonları yapıldı. Neticeler 22 No. lu cetvelde-
dir.

Bu hayvanların ikisinin de müsbet olduğu veteriner müesseselerince de kabul edilmiştir. Hatta, 3/938 sayılı ineğin serumu, Pendik Müessesesi-nin, aglütinasyonlarında müsbet serum olarak kullanılmakta idi.

35° derecede yarım saat ısıtma 3/938 numaralı ineğin serumundaki bütün aglütinini tahrir ettiği halde, 143/932 No. lu ineğin serumunda aglütinlerinde hafif bir azalmaya sebep olmuştur.

Cetvel 23

Serum	56° de 1/2 saat ısıtma (Chauffage à 56° pendant 1/2 heure)	1/10	1/20	1/40	1/80	1/160	1/320	1/640
91-12	Isınmamış (Non chauffé)	+++	+++	+++	+++	+++	—	—
	Isınmış	+++	+++	+++	+++	+++	—	—
10-43	Isınmamış	—	+++	—	—	—	—	—
	Isınmış	+++	+++	—	—	—	—	—
105-12	Isınmamış	+++	+++	—	—	—	—	—
	Isınmış	+++	+++	—	—	—	—	—
61-32	Isınmamış	+++	+++	+++	—	—	—	—
	Isınmış	+++	+++	+++	—	—	—	—
60-10	Isınmamış	+++	+++	—	—	—	—	—
	Isınmış	+++	+++	—	—	—	—	—
47-43	Isınmamış	+++	+++	+++	—	—	—	—
	Isınmış	+++	+++	+++	—	—	—	—
65-32	Isınmamış	+++	+++	+++	—	—	—	—
	Isınmış	+++	+++	+++	—	—	—	—
93-31	Isınmamış	—	+++	+++	+++	+++	—	—
	Isınmış	+++	+++	+++	+++	+++	—	—
63-22	Isınmamış	+++	+++	+++	+++	—	—	—
	Isınmış	+++	+++	+++	+++	+++	—	—
44-14	Isınmamış	+++	+++	+++	+++	+++	—	—
	Isınmış	+++	+++	+++	+++	+++	—	—
110-42	Isınmamış	+++	+++	+++	+++	+++	—	—
	Isınmış	+++	+++	+++	+++	+++	—	—
96-42	Isınmamış	+++	+++	+++	—	—	—	—
	Isınmış	+++	+++	—	—	—	—	—

Aynı tecrübede, diğer serumlar da 56° derece ısıtılarak yapıldı. B çiftliğinden gönderilmiş olan serumlar arasından aglütinasyon verenleri, benzeride 56° derecede yarım saat ısıtıldıktan sonra aglütinasyon amehyesi, mukayeseli olarak tekrarılandı; neticeler 23 No. lu cetvelde toplanmıştır :

56° derecede 30 dakika ısıtılmış serumlarda, 3/938 No. lu ineğin serumunda rastladığımız hadiseye tesadüf etmedik. 93/34 ve 40/43 No. lu serumlarda ısıtma z o n hadisesini gidermiştir. 93/34 No. lu serumda ısıtma, ayrıca aglütinilerde bir azalmıya da sebep olmuştur. 63/32 No. lu serumda ısıtma, diğerlerinin aksine aglütinilerde bir artış husule getirdi. Biz, serumların ısınmasına taraftar değiliz.

Süspansiyonun Brown kesafetinin aglütinasyon üzerine tesiri — Süspansiyonlarda kesafet azaldıkça, aglütinabilitemin arttığı malumdur. Şüphesiz yokki, bu hadise, suslar değişmediği zaman vakidir. Kesif olmayan süs-

Cetvel 24

Süspansiyon kesafeti (Concentration de suspension)	1/20	1/10	1/80	1/160	1/320	1/640	1/1280	1/2560
Brown 4	+++	+++	++	++	++	+	-	-
Brown 2	+++	+++	+++	++	++	+	-	-
Brown 1	-	++	++	++	++	+	-	-
Brown 0.5	-	-	++	++	++	+	-	-

pansiyonlarda serbest kalan aglütinilerin daha fazla mikrop aglütine edebileceği mantıktır. Sus hassas olmadığı takdirde, neticenin de değişeceğini kabul etmek icap eder.

Cetvelde, süspansiyonun kesafeti düştükçe aglütinasyon titresinin arttığı görülür. Stableforth bu meseleyi iyi mütalâa etmiştir. Yazımızın

Cetvel 25

Serum (Chèvre)	Eau salée) Tuzlu su	1/40	1/80	1/160	1/320	1/640	1/1280	1/2560
101	Normal	+++	+++	+++	++	++	+	-
	Sabunlu (Savonneuse)	+++	+++	+++	++	++	+	-
102	Normal	+++	++	-	-	-	-	-
	Sabunlu	+++	++	-	-	-	-	-
103	Normal	+++	++	-	-	-	-	-
	Sabunlu	+++	++	-	-	-	-	-
104	Normal	+++	-	-	-	-	-	-
	Sabunlu	++	-	-	-	-	-	-

birinci kısmında bundan bahsetmiştik.

Yukardaki cetvelde göze çarpan diğer bir hadise de, süspansiyon fazla sulandırıldığı zaman, z o n' un hadisesinin zuhurudur. Bu da z o n' un zuhurundaki teoriye uymaktadır.

Sabunun aglütinasyon üzerine tesiri — Aglütinasyonda kullanılan kaplarda sabun bulaşığını rolü olup olmadığını araştırmak maksadı ile, aglütinasyonda kullanılacak fenollü tuzlu suda biraz sabun eritildi; kâğıttan süzöldükten sonra mukayeseli olarak, aglütinasyon yapıldı. Bu tecrübelerimizde sun' i olarak enfekte edilmiş, dört keçinin serumu kullanılmıştır. Neticeler 25 No. lu cetveldedir:

Aglütinasyon tam, yani — + + + + olunca, süspansiyon halinde bulunan sabun eriği de mikroplarla beraber dibeye çöktüğünden üstteki mayı tamamıyla berraklaşmaktaydı. Halbuki, aglütinasyonun yuku bulmadığı tüplerde, şahit tüplerdeki gibi, sabun tuzlu suda dilüsyon halinde müntezir olarak kaldığından bulanık rengini muhafaza etmekteydi.

25 No. lu cetvelde görüldüğü üzere sabunun mevcudiyeti aglütinasyonda bir yükselmeye sebep oluyor. Halbuki Frei, sabunun aglütinasyonun titresinin düşmesine sebep olduğunu bildirmektedir. Her ne surette olursa olsun, sabunun aglütinasyon üzerinde tesir yaptığı muhakkak olduğuna göre, aglütinasyonda kullanılacak kapların, sabun bulaşığı ihtiva etmemeleri lâzımdır.

Çamaşır sodasının aglütinasyon üzerine tesiri — Yüzde 0.5 fenollü tuzlu suyun 100 cc. sine 1 gr. ticaretteki çamaşır sodası kondu, güzelce eritildikten sonra mukayeseli olarak aglütinasyon yapıldı. Neticeler aşağıdadır:

Cetvel 26

Serum	Tuzlu su (Eau salée)	1/40	1/80	1/160	1/320	1/640	1/1280 (1/256)
101	Normal	+++ -	++ + -	+++ +	+++ +	++ + +	-
	Sodali (x)	+++ +	+++ +	+++ +	++ + +	+++ +	+++ +
102	Normal	++ + +	++ + +	-	-	-	-
	Sodali	++ + +	+++ +	+++ +	-	-	-
103	Normal	+++ +	+++ +	++ -	-	-	-
	Sodali	+++ +	+++ +	+++ +	-	-	-
104	Normal	+++ +	++ -	-	-	-	-
	Sodali	+++ +	++ + +	-	-	-	-

(x) Eau salée avec 1 % de cristaux.

Etüvede aglütinasyonun seyrini takip ettiğimizde, soda maddesini havvi olan serilerde aglütinasyonun daha erken başladığını gördük.

Sodayı ihtiva eden tuzlu su ile yapılmış aglütinasyonlarda reaksiyonun, normal tuzlu su ile yapılmışa nazaran, daha ileri gittiği görülmüyor.

Şu halde aglütinasyonda kullanılan kaplarını yıkamasında soda kullanılmıssa, bol su ile yıkanarak sodanın giderilmesi icap eder.

Donmanın süspansiyonun aglütinabilitesi üzerindeki tesiri — S 6 suşu ile hazırlanmış ve Brown'un 4 üncü tüpüne göre ayarlanmış olan 18 No. lu süspansiyonumuzdan 200 cc. ayrıldı. Evvelâ donduruldu ve ertesi gün 37° derecelik etüve konarak eritildikten sonra tekrar donduruldu. Bu ikinci donma süspansiyondaki mikropların flakonlar halinde toplamlarını tevhit etti. Şiddetle çalkalandığı halde bile, yeknesak bir süspansiyon-halini almadı. Uzun müddet frijiderde haliyle bırakılması, süspansiyonun eski normal halini almasına yardım etmedi. Şu hale nazaran süspansiyonları donmaktan korumak icap ediyor.

Diğer bir tecrübeye, süspansiyon iki saat donmaya bırakıldıktan sonra oda derecesinde çözülmeye terkedildi. İki muhtelif serumla mukayeseli

Cetvel 27

Süspansiyon	1/20	1/10	1/80	1/160	1/320	1/640	1/1280	1/2560	1/5120	1/10240
Donmuş (Gelée)	++++	++++	++++	+++	+++	+++	---	---	---	---
Normal	++++	++++	+++	+++	+++	---	---	---	---	---
Donmuş (Gelée)	---	---	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+++
Normal	---	---	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+++

olarak bu süspansiyon aglütine edildi. Alınan neticeler üstteki cetvelde-
dir.

Bu cetvelde gösterilen neticeler bize, kısa bir donmadan sonra, oda derecesinde kendliğinden çözülmenin süspansiyonlar üzerine fena tesir etmediğini bildirmektedir. Hâlbuki bir gece devam eden donma ve bir gün etüvde bırakmanın üstüste iki kere tekrarı, süspansiyonu oto - aglütinabl bir hale getirmiştir.

Kaynar suda bekletilmenin süspansiyon üzerine tesiri — Üç adet erlenmeyer şişesine birer miktar 25 No. lu süspansiyonumuzdan kondu. Kaynar suya daldırıldı. Birinci şişe 10 dakika, ikinci şişe 30 dakika ve üçüncüsü bir saat kaynar suda tutulduktan sonra çıkarıldı. Normal süspansiyon muvacehesinde bu üç süspansiyonla aglütinasyon yapıldı. Her aglütinasyon ameliyesinde olduğu gibi, 37° derecelik etüvde 24 saat ve oda derecesinde de bir saat bekletildikten sonra neticeler okundu.

Neticeler 28 No. lu cetvelde-
dir :

28 No. lu cetvel bize süspansiyonun 10 dakika kaynar suda tutulmasının aglütinabilite üzerinde hiç tesir etmediğini ve fakat bu müddet daha

Cetvel 28

Serum	100° de ısıtma müddeti (Chauffé à 100°)	1/20	1/40	1/80	1/160	1/320	1/640	1/1280	1/2560	1/5120	1/10240
Merkep (âne)	10 dakika (minutes)	-	-	+++	++++	++++	+++	++	+	-	-
	1/2 saat (heure)	-	-	+++	++++	++++	+++	++	+	-	-
	1 saat (heure)	-	-	+++	++++	++++	+++	++	+	-	-
	Normal ısınmamış (Non chauffé)	-	-	+++	++++	++++	+++	++	+	-	-

uzatılınca aglütinabilitede bir artma husule geldiğini gösteriyor. Diğer taraftan, kaynar suda bir saat tutulmuşda z o n sahasındaki aglütinasyonda bir yükselme de göze çarpar. Kaynar suda yarım saat bir tutma da aglütinabilitede bir artma husule getirmişse de z o n kısmındaki aglütinasyon yükselmesi büyük olmamıştır.

56 derecede 40 dakika ısıtmanın zon veren merkep serumu üzerine tesiri — Her suspansiyonla paradoksal netice veren merkep serumundan bir miktarı, ampul içinde benmaride 56° derecede 40 dakika ısıtıldı. Normal halde berrak olan merkep serumu, bu ısıtmadan sonra gri bir renk aldı. Isınmış ve ısınmamış merkep serumuyla mukayeseli aglütinasyon yapıldı :

Cetvel 29 (Serum de l'âne)

Serum	1/20	1/40	1/80	1/160	1/320	1/640	1/1280	1/2560	1/5120	1/10240
56° de 40 dakika ısıtılmış (Chauffé à 56° pendant 40')	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Isınmamış (Non chauffé)	-	-	-	+++	++++	++++	+++	++	+	-

29 No. lu cetvelde görüldüğü üzere 50° derecede 40 dakika ısınma, merkep serumunda paradoksal sahayı azaltmamış bilakis arttırmış ve aglütinilerde de mühim bir azalmaya sebep olmuştur. Bu müşahede de, serumun ısıtılması aleyhinedir. Stamlefortlu, serumun ısıtılmasını zon hadisesi vermesine sebep olduğunu bildirmiştir.

Aglütinasyonun 50° derecelik benmaride yapılmasını netice üzerine tesiri — Düşük titrel ve fakat, zon vermeyen bir mek serumuyla ve yük-

sek titreli ve fakat zon hadisesi veren bir merkez serumu ile ikiser seri aglütinasyon yapıldı. Bunlardan birer seri 50° derecelik benmaride kondu ve 20 saat benmaride, 4 saat da oda derecesinde bekletildi. Diğer seri ise, her zamanki gibi, 37° derecelik etüvde 24 saat ve oda derecesinde bir saat bırakıldıktan sonra okundu. Alınan neticeler aşağıdadır :

Cetvel 30

rum	Doküman	1/20	1/40	1/80	1/160	1/320	1/640	1/1280	1/2560	1/5120	1/10240
ok ache	50° derecelik benmaride 4 saat ben- maride 4 saat	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
	37° etüv (A'etüv a 37° C.)	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
merkez serum	50° lik ben- maride (Au- bain Marie 37°)	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
	37° lik etüv le (A'etüv a 37°)	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+

Yukarıki tecrübe bize, 50° derecelik benmaride kullanılmasıın neticeler üzerinde tesir yapmadığını gösteriyor. Şuhalde, brüsella aglütinasyonunda 37° derecelik etüvün kullanılmasına devam edilmesi, kolaylığından dolayı, şayanı tasviyedir.

Canlı brüsella ile telkin edilmiş sığırlarda aglütininin seyri — Sun-
i olarak telkin edilen keçilerin kanında aglütininin iki gün sonra zu-
hur ettiğini ve 6 ilâ 10 gün arasında azami haddine bulduğunu ve sonra
tedricen sukut etmeye başladığını görüldü. Aynı tecrübeler 4 sığırla tekrar-
landı. Bu hayvanlar, 48 saatlik bir yatık jeloz kültürünün tuzlu suda su-
landırılması ile deri altı telkih edildi. (Telkihten önce hayvanlardan kan
alındı ve brüsellaya karşı aglütinini ihtiva etmediklerine kanaat getiril-
dikten sonradır ki, sığırlar telkih edildi.) Bu hayvanlardan ikisini daha
uzun zaman takip edebildiğimiz için bu iki sığırdan elde ettiğimiz neticeyi
aşağıdaki 31 No. lu cetvelde arz ediyoruz.

31 No. lu cetvel gözden geçirilince, 29 No. lu sığırdan telkihten 4 gün
sonra aglütinini meydana çıkması ve 12 günde azami haddi, yani 1/320
yi bulmuştur. Zerkün 20 nci gününe kadar bu seviyeyi tutmuş ve tedricen
1/40 a kadar düşmüş ise de, doğurmasına yakın yükselerek 1/80 i bul-
muştur. Doğumdan sonra aglütininde tekrar hafif bir yükselme husule

Cetvel No. 31

Tarih (Date)	Sığır No. 29 (Bovini)	Sığır No. 30 (Bovini)	Mülâhaza
10.I.1946	1/10 --	1/10 --	
11.I.1946	Telkib (Inoculation)	Telkib (Inoculation)	
15.I.1946	1/10 + + + + 1/20 + + + + 1/40 --	1/10 --	
17.I.1946	1/20 + + + + 1/40 + + + + 1/80 --	1/10 + + + + 1/20 + + + + 1/40 --	
19.I.1946	1/20 + + + + 1/10 + + + + 1/80 + 1/160 --	1/20 + + + + 1/40 + + + + 1/80 + 1/160 --	
21.I.1946	1/40 + + + + 1/80 + + + + 1/160 + + + + 1/320 --	1/20 + + + + 1/40 + + + + 1/80 + 1/160 --	
23.I.1946	1/80 + + + + 1/160 + + + + 1/320 + + + + 1/640 --	1/20 + + + + 1/40 + + + + 1/80 + 1/160 --	
25.I.1946	1/80 + + + + 1/40 + + + + 1/320 + + + + 1/640 --	1/20 + + + + 1/40 + + + + 1/80 + 1/160 --	
27.I.1946	1/80 + + + + 1/160 + + + + 1/320 + + + + 1/640 --	1/20 + + + + 1/40 + + + + 1/80 + 1/160 --	
29.I.1946	1/80 + + + + 1/160 + + + + 1/320 + + + + 1/640 --	1/20 + + + + 1/40 + + + + 1/80 + 1/160 --	
31.I.1946	1/80 + + + + 1/160 + + + + 1/320 + + + + 1/640 --	1/20 + + + + 1/40 + + + + 1/80 + 1/160 --	
8.II.1946	1/40 + + + + 1/80 + + + + 1/160 + + + + 1/320 --	1/20 + + + + 1/40 + + + + 1/80 + 1/160 --	
14.II.1946	1/40 + + + + 1/80 + + + + 1/160 --	1/20 + + + + 1/40 + + + + 1/80 --	
21.II.1946	1/40 + + + + 1/80 + + + + 1/160 + + + + 1/320 --	1/20 + + + + 1/40 + + + + 1/80 --	
5.III.1946	1/20 + + + + 1/40 + + + + 1/80 --	1/20 + + + + 1/40 + + + + 1/80 --	
11.III.46	1/20 + + + + 1/40 + + + + 1/80 + + + + 1/160 --	1/20 + + + + 1/40 + + + + 1/80 --	
18.III.16	1/20 + + + + 1/40 + + + + 1/80 + + + + 1/160 --	1/20 + 1/20 + 1/40 + + + + 1/80 + + 1/160 --	
27.III.46	1/20 + + + + 1/40 + + + + 1/80 + + + + 1/160 --	1/20 + + + + 1/40 + + + + 1/80 --	
1.IV.46	1/40 + + + + 1/80 + + + + 1/160 + + + + 1/320 --	1/20 + + + + 1/40 + + + + 1/80 --	
15.IV.46	1/40 + + + + 1/80 + + + + 1/160 + + + + 1/320 --	1/20 + + + + 1/40 + + + + 1/80 --	
29.IV.46	1/40 + + + + 1/80 + + + + 1/160 + + + + 1/320 --	1/20 + + + + 1/40 + + + + 1/80 --	
11.VII.46	1/10 + + + + 1/20 + + + + 1/40 + 1/80 --	1/10 + 1/20 + + + 1/40 + + + + 1/80	29. No. lu sığır (dogarda (1))
25.VII.46	1/10 + + 1/20 + + 1/40 + + + + 1/80 --	1/10 + 1/20 + + + 1/40 + + + + 1/80	29. No. lu sığır (dogarda (1))
29.VI.46	1/10 + + + + 1/20 + + + + 1/40 + + 1/80	1/10 + 1/20 + + + 1/40 + + + + 1/80	30. No. lu sığır (kesildi (5))

(1) Bovini 20 a yelâ avant le terme.

(2) Le veau est mort.

(3) Bovini 30 est abattu.

gelerek 1/160 ı bulmuştur. Sonraları aglütininde tekrar düşme zühur etmiş ve en son kan muayenesinde (9 ay sonra) 1/20 de tam, 1/40 da % 50 aglütinasyon alınmıştır.

Aynı miktar brüsella ve aynı susla telkih edilmiş olan 30 No. lu sığırdada aglütininde daha geç zühura gelmiş ve bunlar fazla yükselmemiştir. Bu hayvanda aglütininde telkinin 7. nei günü ortaya çıkmış, 19 uncu gün azami haddi bulduktan sonra düşme başlamıştır. 3 ay sonra serumda paradoksal hadise ortaya çıkmıştır. Bu hayvan, yalnız bir defa 1/80 de tam aglütinasyon vermiştir. Bundan sonra glütininde hep bu seviyenin altında kalmıştır. Muhakkak olarak enfekte olan bu hayvan, Tarım Bakanlığının brüsella talimatnamesine nazaran şüpheli aglütinasyon vermiştir.

29 No. lu Düşe 27.II.1916 tarihinde vaktinden evvel ve çiz bir dişi buzağı doğurmuştur. Kotiledonların bir kısmında nekrozlar ve az miktarda cerahat vardı. Yavru, doğduğunun ikinci günü öldü. Kotiledonlardan yapılan telkiyat, kobayları enfekte etmiştir.

Brüsella serumuyla muhtelif antijenler arasında presipitasyon tecrübesi — Merkepte hazırlanmış olan yüksek titrelili antibrüsella aglütinan serumu ile abortin, melitin, antijen komple ve brüsella andoprotein (Brucellergen) le presipitasyon tecrübesi yapıldı. Abortin ile melitin Dr. V. Vassaf Akan tarafından buyon kültüründen hazırlanmıştı. Antijen komple, Bolvin usulüyle (triklorasetikle muamele edilmiş brüsellalardan) elde edilmiştir. Andoprotein (brüsellergen) ise, kuru brüsella mikrop cesetleri, porselen bilyalı bir değirmende iyice ezildikten sonra, pH sı 8 olan tuzlu su ile muameleden sonra Seitz filtrelerinden süzülme suretiyle elde edilmiştir.

Presipitasyon ameliyesinde abortin ile melitin olduğu gibi brüsellergen ile antijen komple ise 1/10 nisbetinde tuzlu suda sulandırılarak kullanılmıştır. Presipitasyonda merkep serumuyla beraber şahit olarak bir di-zanteri (Anti şığa) serumu da kullanıldı. Neticeler aşağıdadır :

Çetvel 32

Scrum	Abortin	Melitin	Antijen komple	Brucellergen
Anti-brüsella	---	---	---	---
Anti-şıga	---	---	---	---

Görülüyorki kimyevi yollardan elde edilen antijenler, normal buyon kültüründen elde edilenlere faaktirler. Bundan dolayı tedavi ve teşhiste tevehhan, kimyevi yollardan elde edilenler kullanılırlar.

Brüsella aglütinilerinin absorpsiyonu üzerine tecrübeler — Tavşanlarda muhtelif brüsella suslarıyla hazırlanmış aglütinan serumlar, ayrı ayrı brüsella bovis, brüsella suis ve brüsella melitensis mikrop cesetleriyle

Cetvel 33 (Serum de chèvre)

Suş	Melitensin serumu No. 16						Bang serumu No. 43					
	1/10	1/20	1/40	1/80	1/160	1/320	1/10	1/20	1/40	1/80	1/160	1/320
Melitensis	—	—	—	—	—	—	—	—	—	+++	+++	+++
Bang	—	—	—	—	—	—	—	—	—	+++	+++	+++
Suis	—	—	—	—	—	—	—	—	—	+++	+++	+++

le temasta bırakıldıktan sonra, santrifüje edilerek ayrılan serumla Bang, Suis ve Melitensis süspanسیونlarıyla aglütinasyon yapıldı. Neticede, bariz bir aglütinin absopsiyonuna tesadüf edilmedi. Diğer taraftan Tunus menşeli brüsella melitensis ile keçilerde hazırlanmış olan aglütinan serum, brüsella bovis ve brüsella suis ile yapılan absorpsiyon neticesi, spesifik evsafı artmış, bir serum elde edilmiştir. Gene keçilerde, brüsella abortus ve brüsella suis için absorsiyon usulü ile spesifik serum elde edilemedi.

Cetvel 34 (Serum de l'homme)

Menşel (Origine)	Serum	Tularemi bak. ile aglütinasyon (avec tularémie)	Brüsella ile aglütinasyon (avec Brucella)
Ankara	439	1/320	—
"	444	1/200	—
"	30	1/160	1/160
Kocaeli	1	1/320	1/40
Çorlu	3	1/160	1/20
"	5	1/80	1/40
"	6	1/160	1/20
"	9	1/160	1/40
"	12	1/160	1/40
Rize	160	—	1/160
Genişli	74	1/40	1/80
"	67	1/40	1/40
Devrek	140	1/80	1/20
Alseki	198	1/40	1/80
Fatvan	433	1/160	1/80
Fatvan	436	1/160	1/40
Ö.Bakır	442	—	1/1280
Şethiye	107	—	1/800
Anisa	221	—	1/1600

Neticeler 33 No. lu cetveldedir.

33 No. lu cetvel gözden geçirildiği zaman 46 No. lu serumun yalnız Melitensis süşunu aglutine ettiği halde, diğerlerinin 1/10 nisbetinde dahi aglutine etmedikleri görülür. 43 No. lu serum hem melitensis ve hem de Suis ile absorbe edildiği halde her iki süşü da aglutin etmeğe devam etmiştir. 81 No. lu Melitensis süşü ile enfekte ettiğimiz diğer iki keçiden birisi de bir nisbet dahilinde spesifte göstermiştir. Şu hale nazaran, 81 No. lu brüsella meltensis süşünde bir hususiyet tanımak icap eder.

Brüsellozlu ve tülaremlî insan ve hayvanlarda her iki mikroba karşı koaglutinasyon — Elimize geçen tülaremlî ve brüsellozlu hastaların serumlarıyla, tülaremi ve brüsella bakterileriyle alınan aglutinasyon neticelerini 34 No. lu cetvelde arzettik.

34 No. lu cetveldeki serumlardan ikisi, iki bakteriyi aynı nisbette aglutine etmiştir. Yalnız bir serum, Brucella Bang'ı 1/80 ve tülaremiyi 1/40 nisbetinde koaglutine etmiştir. Tülaremi serumlarından bir kısmının brüsellayı koaglutine etmekte olduğu görülüyor. Brüsellozlu insan serumlarından tülaremi bakterisini koaglutine eden serumlar daha nadirdir. Hayvan serumlarıyla yaptığımız aglutinasyonlar da beygir, sığır, manda ve keçi serumlarında, tülaremi ve brüsellaya karşı müsterek, aglutinimleri ihtiva ettiği görülmüştür. Koyunların hiçbirisinde müsterek aglutinimlere tesadüf edilmedi. Bu neticeler 35 No. lu cetvelde gösterilmiştir :

Yukarıdaki 35 No. lu cetvel de gözden geçirilince, hayvanların serumunda koaglutinimlerin mevcut olduğu görülür. Beygir serumlarından 5 tanesi her iki bakteriyi de aynı nisbette aglutine etmiştir. Diğer taraftan 8 serum tülaremi, 8 serum da brüsellayı daha yüksek nisbetlerde koaglutine etmiştir.

Sığır serumlarından 6 serum, her iki bakteriyi aynı nisbette, 3 serum tülaremiyi, 3 serum da brüsellayı daha yüksek koaglutine ettiği görülüyor.

Manda serumlarından 2 serum, her iki bakteriyi 1/20 nisbetinde aglutine etmiştir. 4 serum tülaremi bakterisini daha yüksek; 2 serum da brüsellayı daha yüksek nisbetlerde koaglutine etmişlerdir.

Koyunların serumlarından hiçbirisinde koaglutinimlere tesadüf edilmedi.

Keçi serumlarından bir tanesi hem tülaremiyi hem de brüsellayı 1/80 nisbetinde koaglutine etmiştir.

Görüldüğü üzere, hayvan serumlarında brüsellayı daha yüksek nisbette aglutine eden serumların, insan serumlarına nisbetle, tülaremiyi daha fazla aglutine ettiği göze çarpıyor. Beygir ve sığırlarda, tülaremiyi daha yüksek aglutine eden serum adedi, brüsellayı daha yüksek aglutine eden serum adedine müsavidir. Manda serumlarında, insan serumlarında

Cetvel 35

Hayvanın cinsi (Animal)	Sorum No.	Menşei (Origin)	Tutarı (tl) (avec tularéme)	Bütçesi (tl) (avec Bütçesi)
Beygir (Cheval)	32	Kars	1 10	1 10
	44	"	1 40	1 10
	21	Karsacabey	1 50	1 10
	98	D.Bakır	1 80	1 19
	36	Marşin	1 40	1 40
	60	"	1 10	1 10
	31	"	1 40	1 20
	7	"	1 40	1 20
	269	D.Bakır	1 20	1 320
	225	Marşin	1 20	1 19
	229	"	1 40	1 20
	261	"	1 40	1 40
	220	Urfa	1 80	1 10
	324	"	1 20	1 40
	325	"	1 80	1 40
	322	"	1 10	1 80
	404	Ankara	1 10	1 160
	416	"	1 10	1 10
	489	"	1 10	1 80
	492	G Antep	"	1 320
372	Ankara	1 20	1 20	
372	"	1 10	1 80	
Sığır (Bovin)	2	Adana	1 20	1 20
	3	"	1 20	1 20
	11	"	1 40	1 40
	15	"	1 20	1 20
	266	L.Burgaz	1 40	1 80
	32	Sivas	1 40	1 20
	47	L.Burgaz	1 40	1 20
	61	"	1 40	1 20
	185	"	1 40	1 40
	391	"	1 10	1 40
	318	"	1 10	1 320
Manda (Buffle)	103	L.Burgaz	1 40	1 20
	198	"	1 40	1 20
	207	"	1 80	1 40
	217	"	1 20	1 80
	218	"	1 20	1 20
	10	"	1 20	1 20
	17	"	1 40	1 20
	18	"	1 20	1 20
Keçi (Chèvre)	52	L.Burgaz	1 80	1 80

olduğu gibi, tülaremiyi daha yüksek aglütine eden serumlar fazladır. Bununla beraber, brüsella ile yüksek aglütinasyon veren serumlardan çoğunun tülaremiyi düşük nisbetlerle bile aglütine etmediğini görüyoruz. Daha düşük, yani 1/320 nisbetini geçmeyen brüsella serumları arasında tülaremiyi koaglütine de eden serumlar adedinin daha fazla oluşunu izah etmek güç oluyor. Çünkü umumiyetle yüksek aglütinasyon veren tülaremi serumlarında brüsellayı koaglütine eden serumlar daha fazladır. Brüsella serumlarıyla tülaremiye karşı aranmış olan koaglütinimleri 36 No. lu cetvelde görmek mümkündür :

Cetvel 36

Serum	No. su	aglütinasyon Brüsella ile	Tülaremi ile aglütinasyon
Tahsin (Homme)		1/3200	1/40
Ibrahim (")		1/1280	—
Pendik (Bovini)	I	1/2560	—
Pendik (")	II	1/1200	—
Merkap (Arni)		1/6450	1/80
Kobay (Cobaye)	3/38	1/640	—
Kotay (")	8/922	1/406	1/10
Tavşan (Lapin)	39	1/1280	1/10
Tavşan (")	13/5	1/320	—
Tavşan (")	21/11	1/3000	—
Sığır (Bovini)	27	1/640	—
Sığır (")	361	1/1280	—
Sığır (")	267	1/1280	—

Yukarıki 13 brüsella serumundan yalnız 4 tanesinin tülaremiyi koaglütine ettiğini görüyoruz. Bu müşahadelerimiz, Francis'inkine pek uymamaktadır. Çünkü bu zat yüksek, aglütinasyon veren brüsellaların tülaremiyi de koaglütine ettiğini söyler. Biz, tavşanda hazırlanmış olduğumuz tülaremi serumunun kendi mikrobuunu 1/1600 nisbetinde aglütine ettiği halde brüsellayı koaglütine etmediğini görmüştük.

Aglütinasyon ile kompleman inhirafı neticeleri arasında fark — Laboratuvarlarımızda, kompleman inhirafı teamülü yapılmamıştır. Bundan dolayı, bu husustaki tecrübeler, Etlik Veteriner Bakteriyoloji Enstitüsü mütehassıs şeflerinden B. İhsan Esin tarafından yapılmıştır. Kendisinin bize lütfen vermiş olduğu neticeler 35 No. lu cetvelle aynen arz ediyor.

Mecmu serumlara göre, aglütinasyonda iki menfiye mukabil, kompleman inhirafında 25 adet menfi netice vermiştir. Aglütinasyonda 17 şüpheliye mukabil, kompleman inhirafında bir tek serum şüpheli teamül ver-

Cetvel 37 (Serum de bovin)

Serum No.	Agglutination neticesi Agglutination	Komplement miktarı neticesi (Deviation du Complement)
35-39	1:50 ---	0.2 --- 0.1
26-33	1:100 + --- 1:200 ++	
59-10	1:200 + ---	
15-33	1:400 + ---	
39-11	1:200 + ---	
42-39	1:50 + ---	
25-11	1:200 ---	
82-11	1:50 + --- 1:100 +	0.1 +++ 0.5 ---
63-33	1:50 + ---	0.05 + ---
46-11	1:100 + ---	
36-10	1:100 + ---	0.05 + ---
106-10	1:100 + ---	
18-11	1:50 + --- 1:100 +	
100-31	1:50 + --- 1:100 +++	
51-10	1:100 +++	
56-39	1:50 + ---	
80-11	1:200 + ---	
77-12	1:200 + --- 1:400 +++	
32-11	1:200 + --- 1:400 ++	
116-10		0.2 + --- 0.1 ---
36-12	1:100 + --- 1:200 +++	
51-11	1:50 + ---	0.2 --- 0.1 + --- 0.05 +
112-10	1:50 + --- 1:100 +	0.2 + --- 0.1 + --- 0.05 +++
129-35	1:100 + ---	
68-39	1:100 + --- 1:200 +	
37-39	1:50 + --- 1:100 +	
25-10	1:100 + --- 1:200 +	
48-39	1:50 ++	0.05 + ---
18-11	1:100 + ---	
60-13	1:200 +++ 1:400 ---	
101-31	1:50 + ---	0.2 + --- 0.1 +
73-14	1:100 + --- 1:200 ---	
31-15	1:50 + --- 1:100 ---	0.05 + ---
25-12		0.05 + ---
38-39	1:100 + --- 1:200 +	0.1 + --- 0.05 ---

miştir. Aglutinasyonda 16 müsbete mukabil, kompleman inhirafında 9 serum müsbet teamül vermiştir. Bu serumların teşhis kriterinde Tarım Bakanlığının brüsella hakkındaki nizamname ve talimatnamesi esas tutulmuştur. Yukardaki cetvel incelendikte, aşağıdaki cetvelde arz edilen neticeler elde edilir :

Cetvel 38 (Résumé du tableau 37)

Aglütinasyon (Agglutination)	-	-	-	+	-	-	-
Kompleman inhirafı (Déviation du complément)		-			-		-
Adet (Nombre)	1	15	7	1	9	1	1

Bu neticeye göre kati olarak müsbet, menfi ve şüphelilerde birer serumda konkordans mevcut olup diğerlerinde mevcut değildir. Bununla beraber talimatnameye göre aglutinasyonla müsbet olan 16 hayvan, gene aglutinasyonla şüpheli teamül vermiş olan 7 hayvan da, kompleman inhirafında müsbet teamül verdikleri için, müsbetlere katılması icap ediyor. Bütün bu izahlara rağmen, kompleman inhirafında aksayan bir tarafın mevcudiyetini kabul etmek lazımdır.

Aglütinasyon teamülü menfi kaldığı halde kompleman inhirafında kuvvetli müsbet teamül veren 52 - 42 No. lu inek allerjik teamülide de menfi netice vermiş olduğuna göre aglutinasyonneticesini kabul etmek daha doğru olur.

ii

IV — SÜT ÜZERİNDEKİ ARAŞTIRMALAR

Enfekte ineklerin uzun zaman sütleriyle brüsellayı saçtıkları malumdur. Buna binaen sütün serolojik ve bakteriyolojik muayenesinin ehemmiyeti vardır. Biz araştırmalarımızı sağlam ve enfekte iki çiftlikte yaptık. Alınan neticeler bu mevzu üzerinde ciddi durulmayı icap ettirmektedir. Brüselloz mücadelesinde kararlar vermeğe selahiyyi olacak komisyonun bu mevzu üzerinde uzun uzadıya durması icap edecektir.

Sütle aglutinasyon — Sütün steril şişelerde Müessesemize gönderilmesi için çiftliklere 30 cc. lik steril şişeler gönderilmektedir. Bu şişelere şüpheli hayvanın memesinin her halmesinden ayrı ayrı süt alınıp derhal buzda soğutulur ve buz içinde ve imkân dahilinde süratle laboratuvarı-

mıza getirilmiştir. Bu şişelerden 10 - 15 cc. alınarak tübe konur ve üzerine birkaç damla peynir mayası ilâve edildikten sonra tahassür edinceye kadar etüvde tutulur. Geri kalan sütlerden, her 4 halmenin sütü bir araya toplanarak kobaylara telkin için kullanılır.

Tahassür eden sütün serumu, bir santrifüj tüpüne aktarıldıktan sonra santrifüje edilir. Elde edilen süt serumu berraktır. Tahassüre bırakılan tüp aktarılmadan santrifügasyonu da berrak serum vermekte ise de, sat-hında yağ tabakası toplanacağından pipetle berrak serumu çekmek güç oluyor.

Aglütinasyon ameliyesinin yapılışı serumla yapılanın aynıdır. Yalnız serumla 1/10 ile başlarken sülle 1/5 ile başlanır.

Bang cihetinden temiz olan (A) çiftliği hayvanlarının şüphe edilenlerinden aldığımız sütler 1/2.5 nisbetinde dahi brüsellayı aglütine etmemişlerdir. Diğer taraftan, enfekte olan (D) çiftliğinden getirttiğimiz sütler 1/5 - 1/160 arasında aglütinasyon vermişlerdir. Memesinin 4 halmesinde alınan sütlerin aynı nisbette aglütinasyon vermesi nadirdir. Bazen bir halmenin sütü 1/80 e kadar aglütinasyon verdiği halde diğerlerinin menfi kaldığı nadir değildir. Kandaki aglütinlerle sütteki aglütinler muvazi gitmemekte ise de serumunda yüksek aglütinler bulunan hayvanlar arasında, sütlerinde de yüksek aglütinler bulunanları nadir değildir. Bazı hayvanlarda kandakilerle sütekiler arasında fark bulunmuyor. Nadiren sütteki aglütinler kandakilerden biraz fazla bulunabiliyor.

Kan ve sütün ihtiva ettiği aglütinlerle, sütün enfektan kudreti arasındaki münasebet — Kan aglütinasyonu müsbet ve süt aglütinasyonu 1/5— teamül vermiş hayvanın sütü kobayı enfekte etmiştir. Diğer taraftan serumu şüpheli ve sülü müsbet teamül veren hayvanın sütü kobayı enfekte etmemiştir. Gerek kan serumu ve gerekse sülü teamül vermiş olan ineklerin sütünün kobayı enfekte ettiği de görülüyor. Halbuki kan ve sülü müsbet teamül vermiş olan ineğin sütünün kobayı enfekte etmediği de görülmüştür. Neticeier 39 No. lu cetvelde daha iyi görülecektir.

39 No. lu cetvelde görüleceği veçhile süt aglütinasyonunda müsbet menfi ve şüpheli hadların tesbitinde, bir karar vermek güçtür.

Rogick (31), vazih bir surette serolojik olarak müsbet olan 81 ineğin sütünü muayene etmiştir. Bunlardan 52 sinin süt serumu müsbet netice vermiştir. 29 u ise menfi teamül vermiştir. Müsbet teamül vermiş olan ineklerden 27 sinin 4 halmesinin de sülü müsbet çıkmıştır. Geri kalan 25 inin 1 - 2 veya 3 halmesinin sütünden müsbet netice almıştır. Bu neticeye bakılırsa, kan serumu aglütinasyonlarının, süt serumununkilere nazaran daha faik olduğu görülür.

Cetvel 39

Kan serumu aglütinasyon neticesi (Séroagglutination)	Süt serumu aglütinasyonu neticesi (Lacto - séroagglutination)	Kobay enfeksiyonu (Infection du cobaye par le lait)
1:20 + + + + 1:40 - + + 1:80 +	1:5 -	-
1:20 - - - - 1:40 - - - - 1:80 - - - -	1:5 -	-
1:80 - - + + +	1:10 - - - - 1:20 - - - -	-
1:10 + +	1:5 -	-
1:10 + + - + 1:20 -	1:5	-
1:20 + + - - 1:40 - -	1:5 + + - - 1:10 - - - + 1:20 + +	-
1:40 - + + + 1:80 + + + + 1:160 +	1:5 - - - 1:10 +	-
1:20 + + + + 1:40 +	1:5 -	-
1:10 + - - - 1:20 +	1:5 -	-
1:20 + - - - 1:40 -	1:20 - - - - 1:40 - - -	-
1:20 + + - 1:40 - -	1:5 -	-
1:20 + + + 1:40	1:5 -	-
1:10 + + 1:20 -	1:5 -	-

Sütlerle yapmış olduğumuz araştırmalar bizi ciddi bir mesele karşısında bırakıyor. Brüselloz mücadelesinde serolojik muayene ile iktifa etmek bir sürüyü temizlemeye kâfi gelmeyecektir. Kan ve sütlün serolojik muayenesinde, menfiler arasına katılan 4 ineğin sütlünün kobay enfekte ettiğini görüyoruz.

Bu müşahadelerimiz, sero - aglütinasyonda çok düşük aglütinasyon veren hayvanları da şüpheli sayarak, fizik halleri üzerinde araştırmalar yapılmakla ve sütlü ise, sütleriyle kobaylara telkihat yapılarak kati olarak menfi olduklarına kanaat getirmedikçe sağlamlar arasına bırakılmamaktadır. Bu bildirilenler, brüselloz mücadelesini çok müşkülleştirdiğinden serolojik teşhise yardımcı başka çareler aramak icap etmektedir. Biz bu çareyi, şimdiye kadar ihmal olunan allerjik teamüllerinde bulacağımızı umduğumuzdan bu mevzu üzerinde durduk.

V — BRÜSELLOZDA ALLERJİK TEŞHİS

Şimdiye kadar hep serolojik teşhiste durduk. Alınan bütün tedbirlerle rağmen, bir takım aksamaların önüne geçilemediği görülüyor. Bu aksamaları asgari hadde indirmek için, başka çarelere de baş vurmamak icab ediyor. Bilindiği gibi bir takım hastalıklarda allerjik teşhis usulü muvafakiyetli neticeler vermiştir.

Brüselozun teşhisinde allerjik usulün yeni bir şey olmadığını biliyoruz. Halen insan brüselozunda muvaffakiyetle kullanılmaktadır. Hayvan brüselozu teşhisinde ilk tecrübeyi J. Mc Fadyean ve Stockman (32) yaptılar. Bu bilginler o zaman tüberkülin ve mallein ihzarında kullanılan usulü kullandılar. Bu zatlar, kullandıkları antijeni hem deri altı ve hem de verit içi zerkediyorlardı. Bu usul daha sonraları birçok araştırmacılar tarafından da kullanılmıştır. Bu usulün leyh ve aleyhinde pek çok neşriyat vardır. Burnet (33), Tunus'da buyon kültürlerinin filtrasiyle melitini hazırladı ve bu, muvaffakiyetle uzun senelerdir kullanılmaktadır. Giordano (34) ise ölrüdülmüş brüsella süspansiyonu kullanmıştır. İnsanlarda süspansiyonla entradermal allerjik teamül yapmak doğru değildir; çünkü, zerk yerinde tedavisi uzun süren nekrozlar husule gelmektedir. Dubois (35), brüsella ölü süspansiyonu ile yapmış olduğu antijenlerle pratikte mükemmel neticeler almıştır. Rus veterinerleri de iyi neticeler aldıklarını bildirmişlerdir (36). Morales - Otero ve Gonzales, brüsellaları ezerek münhâl bir protein elde etmişler ve bu antijeni insan ve hayvanlardaki brüselozun teşhisinde muvaffakiyetle kullanmışlardır.

İnsan brüselozu teşhisinde bu usul, davayı kazanmış isede, hayvan brüselozunda henüz lâyük olduğu mevkiî kazanamamıştır. Hayvan brüselozunda iyi bir antijen bulunur ve buna sabit bir teşhis kriteri kabul edilirse, allerjik teşhis usulünün, diğer teşhis usulleri derecesinde iyi bir teşhis vasıtası olduğu anlaşılacaktır.

Allerjik usul, hayvanın bir brüsella enfeksiyonu geçirdiğini bildirir. Bu enfeksiyon, faâl ve tehlikeli safhada olacağı gibi, şifa bulmuş olduğundan, hayvan salım de olabilir. Bazı hayvanlar anerjik olmakta devam ederler, etrafı bulaştırdıkları halde allerjik reaksiyonlar göstermezler. A-nerji hali, bütün allerjik hastalarda olduğu gibi, bu usulün teşhisteki kıymetinden bir şey kaybettirmez.

Brüsellanın allerjik teşhisinde kullanılacak antijenin ihzarı kolay olduğu kadar spesifik olması da icap eder. Bu gaye için iki antijen hazırladık. İlki brüsellaların iç proteinlerini habi bir maddedir. Buna "Brusellergen P" dedik. İkincisi doğrudan doğruya ısıtılarak öldürülmüş brüsella süspansiyonudur ki bu antijeni "Brusellergen K" diye isimlendirdik.

İnsanlarda allerjik teşhiste kullanılmak üzere de "Brusellergen P" yi tasfiye ederek yalnız nükleoproteinleri havi bir de "Brusellergen N" hazırladık.

"Brusellergen P" nin hazırlanması — Yüzde 2 gliserinli jeloza havi Roux şişelerine insan ve hayvandan ayrılmış Brucella Abortus, Brucella Melitensis ve Brusella Suis suşları ekildi ve 3 gün etüvde üretildikten sonra tuzlu su ile toplandı. 60° derecede bir saat ısıtılarak öldürüldü. Elde

edilen ölü süspansiyon 3 defa santrifüje edilmek suretiyle yıkandı. Yıkamış rüsup toplanarak sülfirik asit muvacehesinde lialıda kurutuldu. Elde edilen 30 gram kuru mikrop, bilyeli porselen ezme cihazına konarak dakikada 100 devir yapmak suretiyle 29 saat ezilmeye terkedildi; bundan bir miktar alınarak boyandı ve mikroskopla muayene edildi. Mikroskopların tamamıyla ezilmiş olduğu ve amorf bir maddeden başka birşey kalmamış olduğu görüldü. Bu mikrop tozu, pH sı 8 olan 650 cc. tuzlu suda toplandı; boncuklu şişe içinde, arada sırada çalkanarak, buzlukta muhafaza edildi. 4 gün sonra süzmeyi kolaylaştırmak için evvelâ santrifüje edildikten sonra, üstteki mayi Seltz filtresinden süzüldü. Elde edilen esmer sarımtırak renkteki mayinin ihtiva ettiği azot miktarını tayin etmek üzere müessesemizin kimya servisine gönderildi. Neticede, mayinin 1 cc. sinde 6 mgr. azotu ihtiva ettiği görüldü. Hayvanı brüsellozu teşhisinde kullanılmak üzere 20 defa % 0.5 fenollü tuzlu suda sulandırıldı. Bu nisbet Taylor'un verdiği nisbete tekabül etmekte idi. Elde ettiğimiz mayinin toksikliği hakkında bir fikir edinebilmekliğimiz için, farelere vert içi saf maddenin 1/10 mahhulünden 0.5 cc. zerk yapıldı ve hayvanlar muvafak etti. İnsanlarda allerjik teşhiste kullanılmak üzere hazırladığımız Brusellergen, ana maddenin (Brusellergen P) 100 defa fenollü tuzlu suda sulandırılmasıyla hazırlanmıştır. İhtiva ettiği azot miktarı çok azalmış olduğu halde bile bir reaksiyon verdiğini müşahede ettik. İnsanlarda çift içine yapılan miktar 0.1 cc. dir. Bu da hasta insanların bu allergene olan hassasiyetini izah eder.

"Brusellergen P" nin kandaki antikorlara tesiri — Hazırlanmış olduğumuz Brusellergenin tavşanlarda yapacağı aglütinimleri tetkik maksadıyla 3 tavşana 5 gün ara ile verit içi saf maddeden 0.5, 1, 2 ve 5 cc. zerkedildi. On gün sonra bu hayvanların kalbinden kan alınarak serumlarında aglütininin ve presipitin arandı. Tavşanların hiç birisinde presipitin yoktu. Aglütinimler, hayvanların birisinde 1/20, diğerinde 1/40, üçüncüsünde 1/80 nisbetinde idi. On beş gün sonra bu hayvanlara gene 5 gün ara ile 1, 2, 5 ve 10 cc. daha verit zerk edildi. Sekiz gün sonra hayvanlar öldürülerek kanları alındı. Bu hayvanların serumları ancak sulandırılmadığı zaman presipitasyon verebilmiştir. Tavşanlarda tevlit ettiği aglütininlere gelince, alınan neticeler aşağıda arz edilmiştir :

Cetvel 40

Tavşan (Lapin)	1-10	1-20	1-40	1-80	1-160	1-320
365	+++	++	+	-	-	-
153	+++	++	+	-	-	-
166	+++	++	+	-	-	-

Tavşanlara verit içi 29.5 cc. saf madde zerkı, yukarda görülen antikorları yaratmıştır ki tatbikat sahasında kullanılmakta olan miktarlar nazarı itibara almırsa, bunların uzviyette hiçbir antikor yaratmayacağına kanaat getirilir. Sığırlarda yapılan cilt içi zerkler hiçbir surette antikor tevhit etmemiştir.

"Brusellergen K" nın hazırlanma tarzı — Roux şişelerinde 1/2 gliserinli ve pH sı 7 olan jeloz vasatlarına 5 suş Brucella bovis, 3 suş Brucella melitensis ve 2 suş Brucella suis ekildi; 48 saat etüvde tutulduktan sonra tuzlu suda toplandı, 60° derecede ısıtılarak öldürüldü. Elde edilen süspansiyon 3 defa santrifügasyonla yıkandıktan sonra 1/2 0.5 asit fenığı havi tuzlu suda toplandı. Bu süspansiyonun kesafeti Brown'un kesafet serisinin 2 nei tüpüne göre ayarlandı. Elde edilen bu süspansiyonu da allergen olarak kullanılmaktadır.

"Brusellergen K" nın başta gelen mahzuru, zerk edilen hayvanda aglütinilerin zuhuruna sebep olmasıdır.

Kanında hiç brüsella aglütinileri olmayan 38 No. lu ineğimize bu antijenden 0.4 cc. deri içi telkinatı 3 defa tekrar edildikten sonra kanında zuhur eden aglütiniler takip edildi. Alınan neticeleri aşağıdaki cetvelde arz ediyoruz :

Cetvel 41

Zerk tarihi (Date)	Zerk miktarı (Brusellergen K, inoculé)	Aglütinasyon				
		1/10	1/20	1/40	1/80	1/160
5. III. 946	0.1 cc.	---	---	---	---	---
11. III. 946	0.1 cc.	---	---	---	---	---
18. III. 946	0.1 cc.	++	+++	++	---	---
4. IV. 946	---	---	++	---	---	---
15. IV. 946	---	++	---	---	---	---
11. VII. 946	---	---	---	---	---	---
25. VII. 946	---	---	---	---	---	---

Bu cetvelde görüldüğü üzere, mikropları ihtiva eden antijen, zerk edilen hayvanlarda aglütinilerin zuhuruna sebep olmakta isede, zamanla zail olduklarından büyük bir mahzur teşkil etmemektedir.

Brüsella ile enfekte kobayda antijenlerin mukayesesi — 10.VIII. 1943 tarihinde, 7 melitensisc suşunun yatkın jelozdaki kültürünün, tuzlu suda toplanarak elde edilen süspansiyonundan bir kobaya, periton içine, 0.2 cc. telkih edilmiştir. 26.X.1943 de yani, iki buçuk ay sonra, bu kobayda "Bru-

sellergen P", brüsella antijen kompleksi ve Dr. Vefik Vassaf Akan tarafından hazırlanmış olan, Melitin ile Abortinin yarattığı allerjik teamülleri mukayese ettik. Deri içi zerk edilen antijen miktarı 0.2 cc. dir Alınan neticeler aşağıda gösterilmiştir :

Cetvel 42

Brusellergen P			Antijen komple		Abortin	Melitin
1.60	1.80	1.100	Saf (Pur)	1/5	1/10	Saf (Pur)
+++	+++	---	N			N

N = Nekroz.

Görülüyor ki, Brusellergen P nin 100 defa sulandırılışı dahi kobayda saf abortin kadar reaksiyon tevhit etmiştir. Saf melitin ise diğer antijenlerden daha kuvvetli bir reaksiyon yaratmıştır. Antijen komple, Boivin ve arkadaşları tarafından ileri sürülmüş olan (37) usul ile hazırlanmıştır. Brüsellaların asitte eriyen kompleksini havidir. Mayi mukattarda toplanmış brüsellaların santrifügasyonu neticesi elde edilen mikrop deposunun triklor asetikle muamelesinden elde edilen bir antijendir. Mevzu harici olduğu için fazla tafsilatı zait görüyoruz. Bu hususta Pop ve arkadaşlarının (38) neşriyatını tavsiye ederiz. Biz bu antijeni insan brüsellozu tedavisinde muvaffakiyetle kullanılmaktayız (x).

"Brusellergen P" ile sığırlarda yapılan ilk tecrübeler — İlk tecrübelerimizde, sığırlarda zerkiyatı 0.4 - 0.5 cc. olarak kuyruk iltivası derisi içersisine yapmakta idik. Neticenin okunması mukabil tarafın derisinin kalınlığı ile mukayese edilerek yapıyordu. Bu mukayese kumpasla yapılmaktaydı.

Elimize ilk geçen müsbet hayvan 27 No. lu çiçek danasıdır. Bu hayvan 1/320 ye kadar ++++ aglütinasyon veriyordu. Entradermik teamüle gelince, şahide nazaran 5 mm. fazlasıyla müsbet teamül vermiştir. İtlaf edilen bu hayvanın karaciğer, dalak ve muhtelif lenf ugdeleri ezilerek, 3 kobaya telkih edildi. Bu kobayların bir tanesi enfekte olmuştur. Şu hale nazaran 5 mm. lik teamülün müsbet kabul edilmesi icap ediyordu. Çiçek aşısı ihzarında kullanılmak üzere satın alınan 100 küsur danada yapılan allerjik ve aglütinasyon tecrübeleri, yukarki 27 No. lu dana hariç, hep menfi kalmıştır. (C) çiftliğinde yaptığımız tecrübelerde allerjik teamülde bir tek zerkin memnun edici neticeler vermemesi üzerine antijenle-

(x) Dr. S. Payzın, Antijen komple ile insan brüsellozunu tedavi etmiştir. Bu müşahadelerini, II. el Mikrobiyoloji kongresinde bildirmiştir.

rin tatbik usulünde bir değişiklik yaptık ki bu çalışmamızın hususiyeti de buradadır. Brüsselanın allerjik usul ile teşhisinde şimdiye kadar her memlekette arzettiğimiz usul tatbik edilmekte idi. Biz, 1925 ten beri Amerika-da sığırlarda tüberküloz mücadelesinde "Tuberkulin committee" (39) tarafından tatbik edilmekte olan usulü adapte ettik.

Brüselozun entradermal allerjik teşhisi — Hayvanın boynundan birkaç santimetre karelik bir kısmının kılları makasla kesilir. Traş edilmemelidir. Cilt, baş ve şahadet parmağı arasına alınarak kompasla kalınlığı ölçülür, kayıt edilir. 1 cc. lik sıringaya antijen çelikelir, entradermal iğne kullanmak suretiyle, 0.2 cc. antijen zerk edilir. 48 saat sonra, zerk mahallindeki mevzii reaksiyon ve cilt kalınlığı tekrar ölçülerek kaydedilir. Bu defa yine aynı mahalle, aynı antijenden, 0.2 cc. daha zerk edilir. Bu zerkten 24 saat, yani ilk zerkten 72 saat sonra, mevzii reaksiyon kayıt ve cildin kalınlığı tekrar ölçülür. Menfi hayvanlarda mevzii teamül yoktur; olsa da erken zuhur eder ve erken kaybolur. Müsbet hayvanlarda 48 saat-ten itibaren göze çarpan muhtelif derecede reaksiyonlar görülür. Bu teamüller, hafif ödemler, ağrılı, ısılı ve kuvvetli ödeme kadar tehavvül eden reaksiyonlar şeklinde tezahür eder. Kuvvetli reaksiyonlarda teamülü uzaktan görmek mümkündür. Normal olarak ineklerin derisi 5 - 11 mm. kalınlığındadır. Taamülde, bu cildin kalınlığı 30 mm. veya daha fazla olabilir. İkinci zerkten 24 saat sonra hayvanın cildinin kalınlığı ilk ölçünün iki mislini bulan, veya geçen kalınlaşmaya müsbet, ilk kalınlığının yarım mislinden fazla kalınlaşma gösteren hayvanlar şüpheli ve ondan daha az reaksiyon gösteren vakaları da menfi addedilmekte idik (40 - 41). Volik (42) ve arkadaşları, 7 mm. ve yukarıını müsbet, 4-7 mm. arasını şüpheli ve 4 mm. den aşağısını menfi addediyorlar.

Kıymetli meslekdaşlarımızdan Dr. Ali Ekrem Vardar ve mütehasşis bakteriyolog İhsan Esin'in (43) yukarıda ismi geçen çiftlikte, antijen ve metodumuzun kontrolü maksadiyle, yaptıkları tecrübeye, müsbet haddin 5 mm. olduğu tesbit edilmişlerdir.

Bu iki bilginin yaptıkları tecrübeler hakkında Tarım Bakanlığına verdikleri raporun toplu özetini aynen aşağıda kaydediyoruz :

" R a p o r "

(Topluca özet)

"1 — Teamüller boyunun ortasına yapılmalıdır. Boyunun her taraf-taki normal deri kalınlığı bir değildir. Kirk sekiz saat ara ile zerk, iki defa aynı yere 0.2 cc. miktarında yapılır.

2 — Deri, aynı kompasla ve aynı şahıs tarafından ölçülmelidir.

3 — Aynı şahıs olmakla beraber, derinin kırılmış olan aynı yerinde, deri kalınlığı, her ölçüde yarım ilâ bir milimetre değişiklik ile hata yapar.

Kuvvetli ve müsbet vakaların ilk zerkte normal deri kalınlığından 5 ve daha çok milimetre fark göstermekte ve ödemler belli olmaktadır.

4 — Birinci zerkten sonraki reaksiyonlar 24 üncü saatten başlar. 48 inci saatte yüksek haddini bulur. İkinci zerkten sonra da reaksiyon bulunabilmektedir. 24 üncü saatte (ve 72 inci saatte) reaksiyonlar güzeldir. 96 ncı saate kadar geciken % 10 - 20 vakada, 96 ncı saatte teamül biraz daha artmaktadır. Diğer vakalarda azalmaktadır. Yaygın ödem gibi olanlar ertesi günü ekseriya toplu ve yuvarlak ödem, yaygın veya toplu bir şişlik olarak görülüyorlar. Yaygın olunca bakla kadar, toplu olunca fındık ve ceviz veya küçük yumurta kadar bir büyüklükte olduğu işaretlenmelidir. Ödemin sıcaklığı ve hassasiyeti de göz önünde tutulmalıdır. Elle temasta ödem görülmeyen hallerde 5 mm. fazla kalınlık şüpheli gibi adedilebilir.

5 — Teamülleri okumak için yalnız ölçü کافی değildir. Ödemin vaziyeti el ile temasta tetkik edilmelidir.

6 — Teamüller mutlaka deri içine yapılmalıdır. Deri altına kaçarsa teamülü karıştırabilir; ölçü miyasya değişir.

7 — Deri içine yapılan teamüllerde hararet farkı yoktur.

8 — Deri içi teamüllerinin süt teamülleri ile katı beraberlik hali olanlar çok olmakla beraber, entradermik teamülle birbirini tutmayan % 6 kadar ayrılık vardır.

9 — Süt teamülleri standart çok kesif antijenle yapılmalıdır. (Teamüllerde antijen - süt miktarının birbiriyle karışması bir nisbete bağlanmalıdır).

10 — Her halmeden ayrı ayrı muayene yapmak şarttır.

11 — Geç ve az flokülasyon yapanlar üzerinde durulmalı ve muayeneler birkaç gün üst üste tekrarlanmalıdır.

12 — Müsbet sütlerde reaksiyon hususidir. Kan teamülleri ve entradermik teamüllerle tutmayan hallerde de kıymetli vardır. Yani reaksiyon vermeyenler menfi, - - - ve + - + - reaksiyonlar müsbet sayılmalıdır.

13 — Entradermik teamüllerde proteinli ve protomsız (x) antijenler arasında mühim bir fark yoktur. Ancak şüphelilerin ikinci defa entradermik muayeneleri yapılması icap ettiği takdirde proteinli antijenin ikinci entradermik muayenelere tesiri olacağı sanılmaktadır.

14 — Bu antijenlerin bir enstitüde standart olarak hazırlanmaları lazımdır. Ayrı antijen başka sonuç verebilmektedir.

15 — Birinci defa yapılan teamüllerden sonra (ikinci zerkten 5 gün sonra yapılan), ikinci entradermik muayenede, birinci muayenelerin ikin-

(x) Burada, "Erua-bergen K" için protomsız ve "Erua-bergen P" için protomsız tâbiri kullanılmaktadır.

ciye tesiri (proteinli antijenler) olacağı kesin olarak söylenemezse de bu hususta geniş bir tecrübe yapmak gerektir.

16 — Bazı hallerde birinci teamüde kuvvetli olduğu halde ikincide düşük müsbet reaksiyon görülmektedir.

17 — Kuvvetli müsbet entradermik reaksiyonla daima müsbet, kat'i menfi olanlar daima menfi, fakat şüpheli, hafif müsbet ve şüpheliye yakın reaksiyonlar tekrarlanan muayenelerde değişik netice verebilirler.

18 — 114 baş boz ırk sığır üzerinde yapılan entradermik teamüllerle laboratuvar muayenelerinin mukayeseli denemelerinde, normal deri kalınlığından 5 mm. fazla bir kalınlığı müsbet kabul etmek zarureti vardır. Çünkü, 5 mm. fark gösteren hayvanlar içersinde $\frac{1}{50}$ nisbetinde kan ve sütleri kuvvetli müsbet olanları görülmüştür.

19 — Taze sütle, seri usulde $+++$, $++$ müsbet reaksiyon veren inekleri kat'i müsbet olarak ele almak ve $+$, $+-$ leri şüpheli ve menfi olanlarla erkeklere proteinsiz antijenleri entradermik tatbik etmek suretiyle brüseloz savaşı yapmak çok pratik ve kolay bir usul gibi görülmektedir. Kan aglütinasyonlarına tercih edilebilir.

20 — Yaptığımız tecrübelerden elde edilen neticeyi teyit için aynı tecrübelerin başka yerlerde ve başka ırk hayvanlar üzerinde de yapılmasının doğru olacağı kanaatiyle raporumuzu saygılarımızla arz ve takdim ederiz."

Dr. Vardar ile Esin, Ziraat Bakanlığı tarafından, metodumuzu tetkike memur edilmişlerdi. Bu arada, süt muayenesinde kullanılmak üzere, kendileri tarafından hazırlanmış bir antijeni de mütalâa etmişlerdir.

Brusellergen'lerimizin pratikte tatbik neticesi — Antijenimizi ilk defa (C) çiftliğinde tecrübe ettik. İkisi Pendik ve üçüncüsü Pendik ve Etlik Müesseseleri tarafından serolojikman müsbet olan hayvanlar da dahil, 23 ineğe, 14.VI.1944 te yapılan "Brusellergen P" tatbikatından, yalnız her iki enstitünün müsbet dediği hayvan antijenimizle müsbet netice vermiş, diğerleri menfi kalmıştır.

Esaslı araştırmalarımızın, pratikte tatbiki, genç meslekdaşımız Nihat Aksoy tarafından yapılmıştır. Neticeler 43 No. lu cetveldedir.

43 No. lu cetvelin tetkikinde, Bakteriyoloji enstitüleri tarafından müsbet guruba ayrılmış olan 29 inekten "Tuberculin Committee" kriterine (bizim kriterimiz) göre 17 hayvan müsbet, 12 hayvan şüpheli; Tarım Bakanlığı Komisyonunun kriterine göre 26 hayvan müsbet ve 3 ü şüpheli netice vermiş olduğu görülür. Bu 29 hayvandan 15 ine, aynı zamanda "Brusellergen P" ve "Brusellergen K" antijenleri tatbik edilmiştir. Her iki kriterde (Brusellergen P ve Brusellergen K) neticeler arasında hemen fark görülmemektedir.

Cetvel : 43

Hayvan adedi (Nombre de bovin)	Pendik ve Etlik Enstitüleri serolojik neticeleri (Résultats sérologiques obtenus par l'Ins. Pendik et Etlik)	Brusellergen Tipi (Type de brusellergen servi)	Tuberculin Committee kriterine göre (D'après le critère de Tuberculin Committee)			Tarım Bakanlığı Komisyonu kriterine göre (D'après le critère de la commission du Ministère de l'Agriculture)		
			Müsbet	Şüpheli	Menfi	Müsbet	Şüpheli	Menfi
29	—	P	17	12	0	20	9	0
15	—	P	10	5	0	11	1	0
		K	10	5	0	15	0	0
56	—	P	9	19	28	13	15	28
12	—	P	6	1	5	7	1	4
		K	4	4	4	7	1	4
35	—	P	0	2	33	0	4	31

Serolojikman şüpheli grupta bulunan 56 hayvanda Brusellergen P ile yapılan kontrolde "Tuberculin Committee" kriteri ile 9 müsbet, 19 şüpheli ve 28 menfi netice alınmıştır. Tarım Bakanlığı Komisyonunun kriterine göre ise 13 müsbet, 15 şüpheli ve 28 menfi netice alınmıştır. Her iki kriterde menfi adedi müsavidir.

Bu şüpheli hayvanlar arasında 12 hayvana her iki antijen tatbik edilmiş ve "Tuberculin Committee" kriterinde iki allerjen arasında fark var ise de, Tarım Bakanlığı Komisyonunun kriterinde, her iki allerjen arasında tam bir mutabakat görülmüştür.

Etlik ve Pendik Müesseseleri tarafından yapılan kan muayeneleri neticesinde menfi guruba ayrılmış olan 35 hayvana, Brusellergen P tatbik edilmiş ve her iki kriterde de hiçbir hayvanmüsbet teamül vermemiştir. "Tuberculin Committee" kriterine göre 2 ve Tarım Bakanlığı Komisyonu kriterine göre de 4 şüpheli netice alınmıştır. Seroaglutinasyonda kat'î müsbet ve kat'î menfi olan hayvanlarda allerjik teamüde mutabakat vardır. Şüphelilerde allerjik usulün daha hassas olduğu görülmüştür.

Bu neticeler bizi, Tarım Bakanlığının Komisyonunun kriterini kabule sevk etmiştir.

Sun'î olarak telkîh edilen 4 sığırdaki allerjik teamülün seyri — Serolo-

jikman menfi olan 4 sığır. 11.I.1946 da, 48 saatlik brüsellanın, yatık jelozdaki kültürü ile deri altı telkih edildi. Bu hayvanlarda hem aglütininlerin ve hem de allerjik teamülün seyri takip edildi. Aglütininlerin seyrinin daha yakından takibinden alınan neticelerden, iki hayvana ait olanı, bundan evvel verilmiştir. Şimdi, bu 4 hayvanın allerjik teamülünü takip ederken o tarihlere tesadüf eden aglütinin nisbetleri de arz ediliyor :

Cetvel tetkik edildikte, sun'î enfeksiyonu müteakip aglütininlerin pek

Cetvel 44

Tarih (Date)	Sığır No. 27 (Bovini)		Sığır No. 28 (Bovini)		Sığır No. 29 (Bovini)		Sığır No. 30 (Bovini)	
	Allerjik teamül (Reaktion allergique)	Aglütinasyon (Séroagglutination)	Allerjik teamül (Reak. allergique)	Aglütinasyon (Séroagglutination)	Allerjik teamül (Reak. allergique)	Aglütinasyon (Séroagglutination)	Allerjik teamül (Reak. allr.)	Aglütinasyon (Séroagglutination)
19.I.946	—	1/160 ++++	—	1/160 +++	—	1/80 -	—	1/80 +
29.I.946	+	1/640 +	—	1/320 +++	—	1/320 ++++	—	1/80 ++++
8.II.946	++	1/640 ++	—	1/320 +++	—	1/160 +++	—	1/80 -
14.II.946	+	1/320 ++++	+	1/320 +++	—	1/80 ++++	+	1/40 ++++
21.II.946	+	1/320 ++++	+	1/320 +++	+	1/160 - + + +	+	1/40 ++++
5.III.946	+	1/160 +++	+	1/320 +	—	1/40 - + - +	—	1/40 - +
11.III.946	+	1/160 +++	—	1/320 -	—	1/80 - + - -	+	1/40 - +
18.III.946	—	1/320 -	+	1/320 -	+	1/80 - + - +	—	1/80 + +

erken başlamasına mukabil, allerjik teamül ger zihur etmektedir. Birinci hayvanda ilk allerjik teamül telkihten 19 gün sonra, ikincide 29, üçüncü ve 4 üncü hayvanda ise 35 inci günü müsbet olduğu görülüyor. Hayvanların kanındaki aglütininlerin yüksekliği ile allerjik teamülün muvazi gitmediği görülüyor, 28, ve 30 No. lu sığırlarda aglütininler yüksek hadde iken allerjik teamülün menfi olmakta devam ettiği görülüyor. 29 ve 30 No. lu hayvanda ise aglütininler sukut etmeğe başladığı zaman allerjik teamülün zuhuru görülüyor. 30 No. lu hayvanda aglütininler şüpheli teamül vermekte iken allerjik teamülün müsbet olmakta devam ettiği görülür.

Bu müşahedeler diğer allerjik hastalıklardaki (tüberküloz, ruam gibi) bilgimize tamamiyle tatabuk etmektedir. Allerjik teamül, hayvanda hastalığın seyri ve vehameti hakkında hiçbir bilgi vermez. Yalnız o uzviyetin canlı brüsella ile temasa geçmiş olduğunu bildirir. Brüsella enfeksi-

yonunun başlangıcından aglütinasyonun kıymeti büyüktür. Fakat, eski enfeksiyonlarda ekseriya aglütininer azalmıya başladığından allerjik teamül kıymet kazanır. Binaenaleyh, brüseloz mücadelesinde serolojik ve allerjik araştırmaların beraberce yapılmasında faydalar çok büyüktür. Serolojik muayeneler menfi dahi kalsa, allerjik teamüllerin nazara alınmasının icap ettiği fikrindeyiz.

Allerjik teamülde teşhis kriteri — Şu anda kat'i bir kriter vermek güçtür. Usulümüzün geniş tatbikinden sonra bir karara varılabilecektir. Bu da, meslekdaşlarımızın himmetiyle mümkün olabilir. Allerjik (teamülde, zerk edilen antijen miktarını arttırmak suretiyle, belki bazı değişiklikler yapmak icap edecektir. Şimdilik ısı ve hassasiyetle muvafık 5 mm. den yukarı cilt kalınlığını müsbet addetmek lâzımdır. Hassas olmayan 3 - 5 mm. kalınlığı şüpheli ve daha aşağısını menfi kabul etmelidir.

9

VI — ÇALIŞMALARIMIZIN TOPLU ÖZETİ

I — Yazımızın ilk kısmı, beynelmül standart bir aglütinasyon hakkında muhtelif müesseseler ve bilginlerin araştırmalarını ihtiva ediyor. Bunların hülâsasını vermekte bir fayda görmüyoruz.

II — Memleketimizde, insan ve hayvanda brüseloz vak'alarının zannedildiğinden çok fazla olması, bizi bu mevzu ile bilhassa alâkalanmıya sevketti. Brüselozların teşhisinde en mühim vasıta olan aglütinasyon ameliyesinin her enstitüde, hattâ aynı enstitünün muhtelif laboratuvarlarında, birbirinden çok farklı usul ve süspansiyonla yapıldıklarını gördük. Bundan dolayı, ilk is olarak, bu usulleri standardize etmenin lüzumlu olduğunu isbat edecek neticeler, yazımızın bu kısmında toplu olarak arz edilmiştir.

Memleketimizde hayvan brüselozunun mücadelesinde kullanılan aglütinasyonun standardizasyonuna, bir esas olmak üzere, araştırmalar yaptık. Bu araştırmamızın esası, beynelmül standardizasyon için teklif edilen esaslara istinat etmektedir.

Araştırmamızın daha kolayca takip edilebilmeleri için, bunların neticelerini cetveller halinde gösterdik.

Aglütinasyon ameliyesinde muhtelif enstitülerin çalışma tarzlarını aşağıda arz ediyoruz :

I — Müessesemizin usulü :

Suş — Antijen olarak kullandığımız süspansiyonların ihzarında bir tek suş kullanmayı tercih ettik. Birçok müesseselerde ve bu arada Amerika Birleşik Devletlerinde, bir tek suşla çalışılmaktadır.

Biz, Lister enstitüsünün koleksiyonunda 900 No. ile kayıtlı olan S

6 suşunu kullanmaktayız. Bu suş Amerikada Traum tarafından bir domuzdan ayrılmıştır. Bize bu suş Romanya'da "Cantacuzino" enstitüsü vasıtasıyla Fransa'da Montpellier'de "Centre d'Etudes des Bruselloses" dan gelmiştir.

Vasat — % 1 pepton, % 0.5 tuz, % 2 gliserin ve % 3 agarı havi pH sı 7 olan bir vasat kullanmaktayız.

Süspansiyon — 48 saatlik yukardaki jeloz kültürleri % 0.85 tuzlu suda toplanır; 60° derecede bir saat ısıtılarak öldürüldükten sonra, 3 defa santrifüje edilerek yıkanmış mikrop lar % 0.5 fenollü tuzlu suda toplanır. Brown'un kefaset serisinin 4 üncü tüpüne göre ayarlanır; malûm bir serum muvacehesinde standardize edilir. Bu süspansiyon frijiderde + 4 ilâ + 5 derecede muhafaza suretiyle en az 3 ay kullanılmaktadır.

Aglütinasyon ameliyesi — Bu maksat için 12 mm. x 125 mm. lik tüpler kullanılmaktadır. Serum dilüsyonları 0.5 % pnollü tuzlu suda yapılır. Bu dilüsyonlar 1/5 den 1/160 a kadar hazırlanır. 1 cc. de yapılan dilüsyonlar üzerinde, 1 cc. mikrop süspansiyonu ilâvesiyle 1/10 dan 1/320 ye varan aglütinasyon serisi hazırlanmış olur. Her aglütinasyon malûm bir müsbet ve menfi serumla yapılmış birer seri de teşrik edilir. Ayrıca hem süspansiyonun kontrollü ve hemde aglütinasyondan alınan neticeleri mukayese etmek için, muhtelif nisbetlerde sulandırılmış süspanüyonları havi 4 tüplük bir seri daha katılır.

Aglütinasyonun okunması — Mikrobu dibe çökerek tamamiyle bırakılmış tüpler - + - - ; şahit tüplerden % 25 nisbetinde süspansiyonları havi olan tübe tekabül eden - - - ; şahit tüplerden % 50 nisbetinde süspansiyonu havi olan tübe tekabül eden - - ; şahit tüplerden % 75 nisbetinde süspansiyonu olan tübe tekabül eden = kabul edilir.

1 cc. süspansiyona 1 cc. tuzlu su konarak hazırlanmış olan esas şahit tüpün kesafetlindeki tüpler de menfi olarak kabul edilir.

Teşhis kriteri — Serumları 1/40— - - ve daha yukarı aglütinasyon veren hayvanlar müsbet sayılır. Keza 1/40 - aglütinasyon veren ve 3 aydan yukarı gebe bulunan hayvanlar da müsbet addedilmektedir. 1/20 + + + + e kadar teamül verenler şüpheli ve muhtelif muayenelerde bundan aşağı aglütinasyon verenler de menfi sayılır.

2 — **Muhtelif müesseselerin usul ve teşhis kriterleri** — Memleketimizde hayvan brüsellozunun teşhisiyle uğraşan 6 müessesenin aglütinasyon usulleri ve teşhis kriterleri mufassaları arz edildi. Bu müesseselerin hepsinin ayrı ayrı usul ve teşhis kriterleri vardır (Cetvel 8). Hatta bir enstitüden muhtelif zamanlarda muhtelif usul ve kriterlerin verilmiş olduğunu gördük. Bu müesseselere, kendi usul ve kriterlerine göre mütalâa edil-

mek üzere 25'er serum gönderilmişti. Bunlardan 4 ü cevap verdi. Neticeler 9 No. lu cetveldedir. Teğhis kriterini bizden yüksek iki müesseseye bizden daha fazla müsbet serum tesbit etmiştir. Şu hale nazaran bizim teğhis kriterimizin umulduğu kadar sıkı olmadığı görülüyor.

3 — Muayyen bir usul ve süspansiyonla çalışma neticesi — Yukardaki müesseselere 25'er serumla beraber birer miktar da süspansiyon gönderildi. Usulümüz de kendilerine mufassalan bildirilerek muayeneleri rica edildi. Alınan neticeler 10, 11, 12 ve 13 üncü cetvellerde arz edilmiştir. Yeknasak usul ve aynı süspansiyonla çalışıldığına nazaran neticelerin birbirine daha yakın olmaları lâzım gelirken, az çok tehalüf ettirileri görülüyor. Alınan neticelerden, mufassalan bildirilmiş olan usulümüzün aynen tatbik edilmemiş olduğu anlaşılıyor. Bununla beraber neticeler daha uygundu. Serolojik teşhislerin mutlaka yetmiş mütehassis elemanlar tarafından yapılmasının icap ettiğine kanaiz.

III. Aglütinasyon teamülünde birçok faktörlerin rol oynadığı mâlumdur. Bu hususta yapılan tecrübelerden alınan neticeler, aşağıya bulâseten sıralandı :

1 — Muhtelif enstitülere ait süspansiyonların kesafeti — Muhtelif enstitülerden Enstitümüze gelmiş olan süspansiyonların kesafeti Brown'un kesafet serisine göre tayin edildi. Cantacusino Enstitüsünün süspansiyonu ampul içinde kesif halde gönderilmişti. Kullanılmadan evvel 30 defa sulandırılması tavsiye ediliyordu. Diğer enstitülerinki kullanılmaya hazır bir halde idi. Alınan neticeler şöyledir:

Refik saydam	4	Brow
Etlık	4	"
Kopenhag, Staten Seruminstitu	2	" dan daha kesif, (2.4)
Bükreş, Cantacuzino	2	"
Pendik	1	" dan daha açık, (0.8)

2 — Yukardaki süspansiyonlarda aglütinabilite — Dört muhtelif serumla yukardaki süspansiyonlardan aglütinasyon yapıldı. En fazla aglütinab olanı en başta olmak üzere aşağıdaki neticeler alındı:

Pendik
Bükreş
Kopenhag
R. Saydam
Etlık

Etlık Enstitüsünün süspansiyonunun aglütinabilitesi bizimkinden farklı değildi (Cetvel 15).

3 — Frijlerde eskimenin süspansiyonların aglütinabilitesi üzerine

tesiri — Yukarıki enstitülere ait olan süspansiyonla frijiderde + 4° ilâ + 5° derecede 10 ay saklandıktan sonra aglütinabiliteleri arandı. Neticede aglütinabilitede bir yükselme görülmüştür (Cetvel 16).

4 — Aglütinasyonun 24 ve 48 saat sonra okunmasındaki fark — E-tüvde 24 saat tutulduktan sonra alınan netice ile 48 saat sonra alınan neticelerde çok büyük farklar görmedik. Ekscriya farklar 1 - den ibaret kalmıştır. Düşük serumlarda vazih netice alınması istenirse o zaman 48 saat bekletilmeye fayda olabilir (Cetvel 14).

5 — Fenollü ve formollü süspansiyonların arasındaki fark — Aynı süspansiyonun bir kısmına $\frac{1}{2}$ 0.5 fenol ve diğer kısmına $\frac{1}{2}$ 0.1 formol konduktan sonra her ikisiyle yapılan aglütinasyonda bir fark görmedik.

6 — Yukardaki fenol ve formollü süspansiyonların frijider ve oda derecesinde saklanması aglütinabiliteleri üzerine tesiri — Biz süspansiyonlarımızda bir fark görmedik. Hatta 31 ay muhafazadan sonra bile aglütinabiliteleri arasında fark yoktu. Ancak taze süspansiyonlarla yapılan mukayesede, eski süspansiyonları naglütinabilitede bir arıtma husule geldiği görülüyordu. (Cetvel 17, 18, 19, 20). Diğer taraftan, aglütinasyonlarımızda kullanmakta olduğumuz süspansiyonlarımızdan birisi frijiderde saklanmış, ve bundan 11 ay sonra hazırlanmış diğer bir yeni süspansiyonumuzla mukayeseli aglütinasyon yapılmıştır. Alınan neticelerde mutabakat olduğu görüldü. (Cetvel 21). Fakat zon fenomeninde farklar vardı. Oda derecesinde saklanmış formüllü süspansiyonda, diğerine nazaran, cüz'i aglütinabilite farkı görüldü.

Şu hale nazaran, süspansiyonlarda eskimenin korkduğu kadar vahim neticeler vermediği görüldü.

7 — Isıtmanın serum üzerine tesiri — Kat'i, müsbet olan bir ineğin serumu 55° derecede yarım saat ısıtınca aglütinilerin zail olduğunu gördük (Cetvel 22). Bu hayvan klinikman da müsbet bulunuyordu. Aynı derecede müsbet olan diğer bir ineğin aglütinilerinde bir azalma olmuşsa da aglütinasyon neticesi müsbet kalmıştır. 56° derecede yarım saat ısıtılmış olan 12 serumdan 11 inde aglütinlerde bir azalma ve birinde hafif bir yükselme görüldü (Cetvel 23).

8 — Süspansiyon kesafetinin aglütinasyon neticesine tesiri — Muh-telif kesafette süspansiyonlarla yapılan aglütinasyonlarda, süspansiyonun kesafeti azaldıkça, aglütinasyon titresinin yükseldiğini gördük. Aynı zamanda kesif olmayan süspansiyonlarda zon hâdisesinin zuhuru görüldü (Cetvel 24).

9 — Sabunun aglütinasyon neticesine tesiri — Serum dilusyonları sabunlu, tuzlu suda yapıldıklarında, aglütinasyon titresinin yükseldiğini gördük. Binaenaleyh, aglütinasyonda kullanılacak kapların sabun bulacağı-

ii havi olmamasına dikkat etmek lazımdır. Frei, bunun aksini iddia etmektedir (Cetvel 25).

10 — Çamaşır sodasının aglütinasyon üzerine tesiri — Serumlar, 5/1 sodayı havi tuzlu suda dilüe edildikten sonra yapılan aglütinasyonlarda, normal aglütinasyona nazaran. titrede bir yükselme görülmüştür (Cetvel 26). Aglütinasyonda kullanılacak kapların soda buluşğunu ihtiva etmesine dikkat etmek icap eder.

11 — Donmanın süspansiyona tesiri — Devamlı donma ve etüvde çözülme, süspansiyonu oto-aglütinabl yapmaktadır. Kısa süren bir donmanın süspansiyonun aglütinabilitesi üzerinde tesiri olmamıştır (Cetvel 27). Süspansiyonları donmaktan korumak maküldür.

12 — Kaynar suda tutmanın süspansiyona tesiri — Kaynar suda 10 dakika tutulmuş olan süspansiyonda hiçbir değişiklik görülmedi. Yarım ve bir saat tutma süspansiyonun aglütinabilitesini arttırmıştır (Cetvel 28).

12 — 56° derecede 40' dakika ısıtmanın serumun zon verme hassası üzerine tesiri — Bu ısıtma zon sahasını arttırdığı gibi, serumun aglütinlerini de azaltmıştır (Cetvel 29).

14 — 50° derecelik benmaride tutulan aglütinasyonun neticesi — 50° derecelik benmaride 20 saat ve oda derecesinde 4 saat tutulan aglütinasyon derecesiyle, 37° derecelik etüvde 24 saat ve oda derecesinde 1 saat tutulan aglütinasyon neticeleri arasında bir fark görülmemiştir. Binaenaleyh, benmariyi tercih etmekte bir fayda görülmüyor (Cetvel 30).

15 — Sun'i olarak enfekte edilişlik hayvanlarda aglütinlerin seyri — Canlı brüsella ile telkih edilen keçi ve sığırların serumunda aglütinlerin 2 ilâ 6 gün zarfında zuhur ettiği ve 10 ilâ 20 gün arasında azamî haddi bulduğu görülüyor. Sonra, ufak tefek temevvüçler yapmak suretiyle azalmıya başlıyor. İneklerimizden birisinde vakitsiz doğumdan sonra bile aglütinlerde zuhur eden yükselme, zerkten sonra meydana gelen azamî haddi bulamamıştır. Bazı hayvanlarda aglütinlerin yükselmesi fazla olmadığından bir kaç ay içinde müsbet haddin altına düşüyor, 1/320 - - - (yani yüksek) aglütinasyon vermiş olan ve vakitsiz yavru doğuran bir inekte 9 ay sonra aglütinlerin (Tarım Bakanlığının kriterine göre) şüpheli hadde düştüğü görülmüştür. Bazı hayvanlarda bu aglütinler yüksek kalabilmektedir (Cetvel 31).

16 — Antibrüsella serumunda presipitiner — Aglütinan serumun muhtelif brüsella antijenleri muvacehesinde presipitasyon verip vermediği aranmıştır. Eski buyon kültürleri ile hazırlanmış melitin ve abortin presipitasyon vermemiştir. Brüsella ezmesi (Brusellergen P) ile hazırlanmış liza ve brüsellaların triklorasetikle hazırlanmış komple antijen, serum muvacehesinde presipitasyon vermişlerdir (Cetvel 32).

17 — Castellani tecrübesi — Bang serumu, melitensis ve suis brüsel-laları ile absorbe etmek istedik. Bu absorpsiyon aglütinasyon derecesini düşürmüş ise de sukuf, her üç brüsella için vukubulmuştur. Yani, brüsella abortusa karşı spesifik bir serum elde edilememiştir. Tunus menşeli bir melitensis suşu ile telkih edilmiş keçilerde, bir nisbet dahilinde, spesifik bir serum elde edilmiştir. Brüsella abortus ve brusella suis absorte edilen bu serumlar, melitensis için spesifik bir serum vermiştir (Cetvel 33).

18 — Brüsella ile tülaremi arasında koaglütinasyon — Tülaremi kimselerin serumunun brüsellayı koaglütine ettiği malûmdur. Brüsellozlu insan serumu tülaremi bakterisini koaglütine ederse de, daha nadirdir (Cetvel 34 - 36).

Hayvanlardan beygir, sığır, manda ve keçi serumlarında brüsella ve tülaremiye karşı müşterek aglütinlerin bulunduğu görülmüştür. Koyun serumlarında müşterek aglütinlere tesadüf etmedik. Hayvan serumlarından bazılarının, hem tülaremiyi ve hem de brüsellayı aynı nisbetlerde koaglütine ettiği nadir değildir (Cetvel 35).

19 — Aglütinasyon ile kompleman inhirafı arasında münasebet — Biz laboratuvarlarımızda, kompleman inhirafı yapmıyoruz. Bu mevzuu namımıza tetkik etmesini meslektaşlarımızdan, Etlik Enstitüsü mütehassıs şeflerinden, İhsan Esin'e rica ettik. 35 hayvan serumu ile yapılan aglütinasyon ve kompleman inhirafı teamüllerinde şu neticeyi almışlardır:

Metot	Müsbet	Şüpheli	Menfi
Aglütinasyon neticesi	16	17	2
Kompleman inhirafı neticesi	9	1	25

Bu neticeye göre kompleman inhirafının aglütinasyona yardımcı olmaktan başka büyük bir kıymeti olmadığı anlaşılıyor (Cetvel 37, 38).

IV — Brüselloz mücadelesinde, süt muayenesinin kıymeti büyüktür. Serolojik muayene ile bakteriyolojik muayeneler arasında mukayeseler yapılmıştır.

Süt serumu ile aglütinasyon — Aglütinasyonu yapılacak süt, peynir mayasıyla pıhtılaştırılır ve ayrılan serum, santrifüje ederek berraklaştırdıktan sonra kullanılır. Aglütinasyon ameliyesi, serumda olduğu gibidir. Sütü muayene edilecek ineğin, memesinin her halmesinden ayrı ayrı süt alınarak aglütinasyonu yapılmalıdır. Çünkü, memenin bir halmesinden 1/80 aglütinasyon alındığı halde, diğer halmelerinki menfi kaldığı görülen hâdiselerdendir.

Hayvanları brüselloz bakımından temiz olan (A) çiftliğinin ineklerinden alınan sütlerin 1/2.5 nisbetinde dahi aglütinasyon vermediği görülmüştür. Binaenaleyh, bize kahırsa, 1/5 nisbetinin de bir kıymeti olması icap eder. Serumlarında yüksek aglütinlerini havi hayvanlar arasında, süt-

lerinde de aglütinimleri ihtiva eden hayvanların nisbeti yüksektir. Kan serumu şüpheli iken sütü müsbet aglütinasyon veren ineklere tesadüf edildiğini gördük (Cetvel 39).

V — Allerjik teşhis — Yazımızın V. inci kısmında allerjik teamüller mukayese edilmiştir. Her biyolojik hâdisede olduğu gibi, serolojik teşhislerde de bazı aksamalar vuku bulmaktadır. Bundan dolayı, flokülasyon ve allerjik teşhis metotları gibi yeni metotlar aranmıştır. Brüsellozların teşhisinde allerjik teamülün kullanılması yeni birşey değildir. Fransa, İtalya ve Rusya'da geniş tatbik sahası bulmuştur. Allerjik teamülde ekseriya, tüberkülün ve malleinde olduğu gibi, her zaman sarıh teamüller elde edilemiyor. Biz de, ilk zamanlarda buna şahit olduk. Sonraları, bu teamülü daha sarıh kılabilmek için, "Tuberculin Commettee" nin çift zerk usulünü kabul ettik. Bu husustaki tecrübelerimizi aşağıda hulâsaten arz ediyoruz: Serum ve sütü menfi olan ineklerin sütünün kobayları enfekte edildiğini

1 — Kullanılan antijenler — Bu gaye için iki antijen kullanılmıştır: a) Ezilmiş kuru mikropun pH sı 8 tuzlu suda eriyen kısmı "Brusellergen P"; b) muhtelif brüsella suşlarıyla hazırlanmış, Brown serisinin ikinci tübüne tekabül eden kesafette bir süspansiyon "Brusellergen K".

2 — "Brusellergen P" nin antikor tevlit etmeyişi — "Brusellergen P" ile telkih edilen sığırlarda antikorların zuhur etmediğini gördük. Tavşanlara verit için muayyen zamanlarda yapılan 29,5 cc. saf antijen, 1/80 e kadar hafif aglütinasyon yaratabilmiştir. Binaenaleyh, bu antijen, zerkedilen miktarlarda, antikor teşkil etmesinden korkunç müteddit defalar tatbik edilebilir (Cetvel 40).

3 — "Brusellergen K" nin antikor tevlidi — Serum menfi olan bir ineye, deri içine 3 defa tekrarlanan 0,4 cc. antijen, bu hayvanda aglütinimlerin zuhuruna sebep olmuştur. 1/40 e kadar yükselen aglütinasyon 1 ay içerisinde tekrar menfi olmuştur. Şu halde "Brusellergen K" kullanılırken bunu göz önünde tutmak icap eder (Cetvel 41). Tarım Bakanlığı Komisyonu da aynı şeyi müşahade etmiştir.

4 — Enfekte kobayda muhtelif antijenlerle allerjik teamül — İki buçuk ay evvelinden enfekte edilmiş bir kobayın cildi traş edilerek, Brusellergen P. antijen komple. melitin ve abortin ile allerjik teamül yapılmıştır. Neticede, Brusellergen P nin 100 kete sulandırılmış, antijen kompleksinin 1/5 sulandırılmışı ve abortinin (olduğu gibi) normal teamül vermiştir. Olduğu gibi zerk edilen melitin, zerk mahallinde nekroz yapmıştır (Cetvel 42).

5 — Brusellergen P ile yapılan ilk tecrübeler — İlk zamanlar antijen dilüsyonlarından sığırların kuyruk iltivası derisi içerisine 0,4 - 0,5 cc.

yapılıyordu. Netice, mukabil tarafın normal cildiyle mukayese edilerek okunuyordu. Okuma 24 ve 48 saat sonra yapılmakta idi. O zamanlar, 5 mm. ve daha yüksek teamül ile mevzii reaksiyon veren hayvanları müsbet kabul ediyorduk.

6 — Brüsellozun allerjik teşhisinde entradermal çift zerk usulü — Yukarıki tecrübeler bizi tatmin etmediğinden, tüberküloz teşhisinde "Tuberculin Committee" nin tavsiye ettiği usulü kabul ettik.

Boyun derisinin bir kısmının kılları kırktır, cildin kalınlığı kumpasla ölçülere kayıt edildikten sonra edimme içine antijenden 0.2 cc. şırınga edilir; 48 saat sonra husule gelen teamül ölçülüp kayıt edilir ve tekrar 0.2 cc. antijen zerk edilir. Bu zerkten 24, yani başlangıçtan 72 saat sonra son teamül ve netice kaydedilir. Antijen zerkinden evvel cildin kalınlığı ile 72 saat sonraki cilt kalınlığı ve zuhura gelen diğer mevzii teamül göz önünde tutularak karar verilir.

"Tuberculin Committee" nin kriterine göre, cildin kalınlığı normaline nazaran bir misli artma: müsbet; yarım misli ile bir misli arasında artma; şüpheli ve bunun aşağısı: menfidir.

7 — sulümüzün Tarım Bakanlığı tarafından kontrolü — Usul ve antijenlerimizi kontrol maksadıyla Tarım Bakanlığı, Dr. Ekrem Vardar ve bakteriyolog İhsan Esin'i memur etmişti. Bu kıymetli meslektaşlarımız, usulümüzü mütalâa etmiş ve teşhis kriterinde değişiklik yapmışlardır. Bu kriterlere göre: mevzii reaksiyonla beraber 5 mm. ve daha fazla artma olunca, teamül müsbet; 3 mm. den 5 mm. ye kadar cilt kalınlaşması olursa, şüpheli; ve daha düşük teamüller ise menfi olarak kabul edilmiştir.

Bu bilginler tarafından ileri sürülen teşhis kriteri, tarafımızdan da alınan neticelere daha uygun olduğu görülmüş olduğundan, olduğu gibi kabul ettik.

8 — Brusellergen P ve Brusellergen K arasında Mütabakat — Pendik ve Etlik Enstitüleri tarafından müsbet, şüpheli ve menfi guruplara ayrılmış olan ineklerde, her iki antijen kontrol edilmiştir. Neticelerde mütabakat vardı (Cetvel 43).

9 — Sun'i olarak telkih edilen sığırlarda allerjik teamülün seyri — Sığırların ilkinde allerjik teamül, enfeksiyondan 19 gün; ikincisinde 29 ve son iki hayvanda da 35 gün sonra zuhur etmiştir. Kandaki aglütininerle allerjik teamül muvazi gitmemektedir (Cetvel 44). Çok erken zuhur eden aglütininer kısa zamanda azami haddi bulmaktadır. Halbuki allerjik teamül, geç zuhur ettiğinden aglütininer azalmaya başladığı ve hatta menfiye doğru gittiği zamanlar, müsbet olmakta ve bu allerjik teamül müsbet olarak devam etmektedir.

Bu yazımız, 1946 senesi ekim ayında toplanmış olan II nci Milli Mik-

robiyoloji kongresine takdim edilmisti. Bu kongrenin raporlari nesredilemediğinden, travayımızın nesri de gecikti. Aradan iki sene geçmiş olmasına rağmen, travayımıza yeni birşey ilâve etmeden olduğu gibi nesretmeyi muvafik bulduk. Gerçi bu iki sene zarfında, vuku bulmuş olan yeni olaylar hariç bırakılmıştır; bununla beraber yazımızın kıymetinden çok şey kaybetmediğini zannediyoruz.

Ziraat vekâletinin Etik, Pendik, Yüksek Ziraat Ens. Hıfzıssıhha Enstitüsü ve Bursa bölge laboratuvarlarıyla M. Savunma Bakanlığının Serum ve Aşı Enstitüsünün faal yardımlarını görmüş bulunuyoruz. Karacabey ve Çifteler harası müdür ve sağlık şubeleri mütehassıslarıyla Şeker Şirketi Eskişehir ve Turhal çiftlikleri müdürlerinden de kıymetli yardımlar gördük.

Veteriner Umum Müdürlüğü, Müşavir Dr. Ekrem Vardar ve Bakteriyoğ İhsan Esin'i, komisyon halinde, allerjik teşhis usulümüzü tetkikle vazifelendirmişti. Bay Esin, aglütinasyonla kompleman inhirafı arasındaki mukayeseleri bizim için yapmayı da lütfen kabul etmişti.

Çifteler harasının sığırcılık şubesi mütehassısı Nihat Aksoy, o harada yapılmış olan allerjik teşhis üzerindeki araştırmaları bizzat kendisi yapmıştır.

Dr. Vardar ile Bakteriyoğ Esin, allerjik üzerinde yaptıkları etüd hakkında, Tarım Bakanlığına verdikleri raporun bir kopyasını da bize vermek lütfunda bulduklarından, etüdlerrinin mühim bir kısmından istifade imkânlarını bulduk.

Salgın Hastalıklar Şubesi müdürü Dr. Turgut Argun'dan muhtelif şekillerde yardımlar gördük.

Müessesemiz kütüphane memuru N. Basoğlu'ndan gördüğüm yardımı tebarüz ettirmek vazifemdir.

Yukarda ismi geçen veteriner müesseselerin, Müdür ve Mütehassıslarına ve her vesile ile ismi geçen zevata şükranlarımı burada tekrarlamak fırsatını bulduğumdan bahlıyorum.

RECHERCHES QUI POURRAIENT SERVIR DE BASE DANS
LA LUTTE CONTRE LES BRUCELLOSES EN TURQUIE (x)
SAID BILAL

La lutte contre la brucellose n'était appliquée qu'aux haras et à des fermes du Ministère de l'Agriculture. C'est après la nomination du Dr. Argun à la tête du Service des Epizooties que cette question fut prise sérieusement en main. La loi promulguée à cet effet, ne prend malheureusement en considération que la brucellose bovine; elle ne prévoit pas de mesures contre la brucellose ovine et caprine. Pourtant, c'est la brucellose à *Brucella melitensis* qui domine dans le pays. La brucellose porcine est inconnue chez nous.

La Direction des Epizooties, désirant préparer une réglementation de la lutte contre la brucellose, avait formé une commission. Cette commission qui devait les fixer modalités de la campagne antibrucellose, ne pouvait pas négliger les méthodes de diagnostics sérologiques et allergiques.

Le diagnostic des brucelloses ne se fait dans le pays que par le laboratoire (bactériologique et sérologique). La méthode allergique n'est pas en usage. La méthode la plus usitée est l'agglutination. Et justement, c'est cette méthode qui n'est pas uniformisée. Chaque institut et même chaque laboratoire du même institut a sa méthode et ses critères de diagnostic. Cette anarchie, entrave beaucoup la campagne. Car très souvent, les réponses des laboratoires ne concordent pas, elles se contredisent même. Le vétérinaire se trouve dans l'impossibilité de prendre une décision. Ce qui fait perdre la confiance du praticien envers le laboratoire. Donc la question la plus pressante était l'unification de la méthode de l'agglutination.

En vue de fixer une méthode d'agglutination standard pour la Turquie, nous nous sommes mis au travail en 1943.

Ce travail est composé de 5 parties. La première, ne contient que la bibliographie concernant la standardisation internationale de l'agglutination, longuement exposée aux *Bulletins de l'Office International des Epizooties* par d'éminents bactériologistes. Nous trouvons inutile de la répéter ici.

(x) Ce travail fut présenté au II. congrès National de Microbiologie, tenu du 12 au 21 octobre 1946 à Ankara.

Dans la seconde partie, nous avons exposé les méthodes de l'agglutination de nos 6 différents Instituts qui font le diagnostic sérologique de la brucellose dans le pays. Ces méthodes et critères sont résumés dans le tableau 8 du texte turc. Il nous est arrivé de recevoir des méthodes différentes d'un même institut dans un intervalle de quelques mois.

Pour comparer leurs méthodes, nous leur avons envoyé 25 serums aux fins d'examen d'après leurs méthodes. Quatre de ceux-ci nous ont répondu. Les résultats sont résumés dans le tableau 9 du texte turc. L'Institut D n'a pas de douteux dans son critère de diagnostic. Comme on voit dans le tableau 9, les Instituts D et F qui avaient un critère moins sévère qui nous, en réalité, sont plus sévères en rangeant respectivement 15 et 19 serums comme positif, contre 13 des nôtres.

Les mêmes laboratoires étaient priés d'examiner les serums avec notre suspension et notre méthode d'agglutination (leur communiqués en détail) et de nous communiquer les résultats. Malgré nos indications très précises, quelques laboratoires, par habitude, n'avaient pas rigoureusement suivi nos prescriptions. Les résultats communiqués par les 5 laboratoires, sont indiqués dans les tableaux 10 et 11. Dans les tableaux 12 et 13 sont rassemblés les résultats des examens des mêmes serums faits par leurs méthodes et par la nôtre.

Toutes ces constatations sont en faveur de la standardisation de la méthode de l'agglutination dans le diagnostic sérologique de la brucellose. La suspension doit être préparée par un seul laboratoire qui fournira cet antigène aux laboratoires chargés du diagnostic de la brucellose. Ces laboratoires doivent être dirigés par des spécialistes avertis et n'être jamais laissés aux mains des assistants.

Dans un pays comme la Turquie, la nécessité de la création d'un centre d'étude des brucelloses est très pressante.

La méthode que nous proposons comme la méthode de standard est celle proposée par Stableforth. En vue de comparer notre méthode avec celle de Stableforth, nous avons prié le Ministère de l'Agriculture de nous procurer du serum standard et de la suspension d'Angleterre. Mais malheureusement nos demandes étaient vaines.

♦

Le grand rôle des différents facteurs dans l'agglutinations est connu. Dans la troisième partie de ce travail, nous nous sommes arrêtés sur les différents facteurs qui pourront jouer un certain rôle dans l'agglutination.

Tout d'abord nous avons comparé la densité des suspensions des différents Instituts. Grâce à l'amabilité des "Institut Cantacuzino" de Bucarest et "Staten Serum Institut" de Copenhague, nous avons pu comparer les suspensions de ces Instituts en même temps que les nôtres. La suspension

de l'Institut Cantacuzino nous était envoyée très concentrée. Il fallait la diluer 30 fois avec de l'eau physiologique au moment de son emploi. L'antigène de Staten Serum Institut était prêt à servir. Les résultats sont comme suit :

Institut :	Opacité d'après le tube standard de Brown :
Refik Saydam	4.0
Etlık	4.0
Copenhague (Staten Serum Institut)	2.4
Pendik	0.8
Bucarest. (Cantacuzino)	2.0

Nous avons comparé également l'agglutinabilité des suspensions susmentionnées. Les résultats sont indiqués en commençant par la plus agglutinable :

- Pendik
- Cantacuzino
- Staten Serum
- Refik Saydam
- Etlık

L'agglutinabilité des suspensions d'Etlık et de Refik Saydam sont assez comparables (voir le tableau 15 du texte turc).

Nous avons cherché la différence des titres des agglutinations gardées à l'étuve de 37°C. pendant 24 et 48 heures. La conservation de 48 heures à l'étuve pour les serums faibles, peut avoir une importance mais, cette importance n'est pas grande pour les serums de hauts titres (voir le tableau 14).

De deux suspensions préparées de la même façon, mais l'une préservée avec 0.5 % de phénol et l'autre 0.1 % de formol, n'ont montré aucune différence au point de vue de l'agglutinabilité. Ces mêmes suspensions divisées en deux portions, l'une gardée à la glacière (4° - 5°C.), l'autre dans une armoire de laboratoire (18° - 22°C.) n'ont donné aucune différence d'agglutinabilité. Même après 31 mois de conservations, les agglutinabilités de ces suspensions étaient comparables. Le vieillissement, augmenta leurs agglutinabilités en comparaisons des suspensions fraîches (voir les tableaux 17 - 19). La suspension formolée, conservée à la température du laboratoire, était très légèrement moins agglutinable que celle gardée dans la glacière (voir le tableau 20).

Une suspension préparée 11 mois auparavant, mais gardée à la glacière, avait le même agglutinabilité que la suspension fraîche. Mais le phénomène de zone était plus accentué dans la suspension plus vieille (voir le tableau 21).

De deux sérums, certainement positifs, chauffés pendant 1/2 heures à 55°C., l'un a complètement perdu son pouvoir agglutinant, tandis que l'autre n'était presque pas touché (voir le tableau 22). Donc, le chauffage des sérums peut être nuisible.

Dans une autre expérience, nous avons chauffé 12 sérums de différents titres, pendant une demi heure à 56°C. Trois de ces sérums n'ont subi aucun changement: un serum a augmenté son pouvoir tandis que les 8 autres avaient diminué leurs pouvoirs agglutinants (voir le tableau 23).

Changement de la densité de la suspension, produit des changements dans leurs agglutinabilités. Les suspensions moins denses sont plus agglutinables. Dans ces suspensions légères, le phénomène de zone est plus fréquent (voir le tableau 24).

La présence de la dilution du savon dans l'agglutination (contrairement à l'avis de Frei) augmente l'agglutinabilité de la suspension. Donc il faut éviter la trace du savon sur la verrerie servant à l'agglutination (tableau 25).

La présence de cristaux (carbonate de soude) dans l'eau salée servant à l'agglutination, hausse le titre de celle-ci. Cela incite à travailler avec de verreries, très propres (voir le tableau 26).

Le gel et dégel répétés rendent la suspension auto-agglutinable. Un seul gel n'a rien changé à l'agglutinabilité (voir le tableau 27).

Le maintien de la suspension dans l'eau bouillante pendant 10 minutes n'a rien changé à son agglutinabilité mais, le prolongement d'une demi heure et d'une heure de chauffage, augmenta l'agglutinabilité de la suspension (voir le tableau 28).

Les agglutinations maintenues 20 heures au bain-marie à 50°C. et 4 heures au laboratoire, n'ont donné aucune différence, avec celles gardées 24 heures à l'étuve de 37°C. et une heure au laboratoire. Donc il n'y a pas d'intérêt à se servir du bain-marie (voir le tableau 30).

Nous avons cherché si un chauffage de 40 minutes à 56°C. d'un serum aurait de l'effet sur le phénomène de zone. Un chauffage pareil augmenta le phénomène de zone et réduisit les agglutinines (voir le tableau 29).

Chez les bovins et les chèvres inoculés avec une culture de *Brucella* virulente, les agglutinines apparaissent dans leurs sérums de 2^{ème} à 6^{ème} jour, arrivent au sommet les 10^e au 20^e jour et elles restent au même niveau pendant quelque temps, avec de petites floculations, puis, petit à petit elles diminuent et tombent au dessous du titre positif.

Chez le bovin 29, 4 jours après l'inoculation, les agglutinines font leur apparition, au 12^e jour elles sont arrivées au taux maximal (1/320) puis, avec le temps, sont tombées jusqu'au 1/40^e et avant la mise bas avant ter-

me, elles ont haussé jusqu'à 1/80 et après la mise bas, au 1/160 (les enveloppes de foetus étaient infectants pour le cobaye). Et puis, de nouveau, les agglutinines sont baissées, le 9^{ème} mois serum n'agglutinait partiellement qu'au 1/40e (voir le tableau 32).

En infectant les chèvres séparément, avec la *Brucella bovis* et *melitensis*, nous avons essayé de préparer des serums spécifiques pour les types *bovis* et *melitensis*. Avec l'absorption des agglutinines nous avons réussi à obtenir un serum agglutinant spécifique pour la *Brucella melitensis* mais, non pour la *Br. bovis* (voir le tableau 33).

Nous avons cherché les coagglutinines entre la tularémie et la *Brucella*. Le serums humains des tularémiques coagglutinent plus fréquemment les *Brucella* que les serums des brucelliques (voir le tableau 34 et 36). Les serums des chevalins, bovins, buffalins et caprins coagglutinent le *B. tulerense* et la *Brucella*. Quelques serums de ces animaux, agglutinèrent les deux antigènes aux mêmes titres. Chez les serums de moutons, nous n'avons pas rencontré de coagglutinines pour ces deux bactéries (voir le tableau 35).

Nous ne faisons pas de déviation du complément en vue du diagnostic de la brucellose. Nous avons prié notre collègue le Dr. Esin, de l'Institut d'Étlík, de nous examiner 35 serums, comparativement par l'agglutination et par la déviation du complément. Les résultats obtenus par lui sont ci-après:

Méthode :	Positif :	Suspect :	Négatif :
Agglutination	16	17	2
Déviation du complément	9	1	25

La divergence est très grande pour pouvoir se prononcer; nous préférons nous baser qu'à l'agglutination (voir les tableaux 37. 38).

La 4^e partie de ce travail est consacrée à la recherche sur la lacto-séro-agglutination et aux comparaisons de ces résultats par inoculation aux cobayes du lait de ces vaches-mêmes.

Les lacto-séroagglutinations sont faites séparément de chaque quartier de la mamelle, tandis que, les inoculations aux cobayes sont faits avec le lait des quartiers en mélange. Les inoculations sont faites par la voie intrapéritonéale.

Les agglutinines des différents quartiers de la même mamelle, diffèrent considérablement. Le lait de l'un des quartiers agglutinine au 1/80 tandis que, le lait d'autres quartiers peut rester négatif.

La méthode de l'agglutination utilisée par nous, est la méthode lente, faite avec le lacto-serum obtenu par la présure.

Aucun des laits de vaches, d'une ferme connue comme saine, n'agglutinèrent la Brucella, même au 1/2.5e. Donc, l'agglutination à 1/5e doit avoir quelque valeur.

Les vaches sérologiquement positives n'ont pas toujours une lacto-séroagglutination positive. Chez quelques vaches ce lait, est négatif. Parmi les vaches sérologiquement suspectes, on peut trouver des vaches qui ont une lacto-séroagglutination positive. Ce lait peut être infectant pour le cobaye.

Nous avons pu infecter les cobayes avec du lait des vaches qui ne présentaient pas d'agglutinines ni dans leur serum ni dans leur lacto-serum. Ce qui rend très difficile la lutte contre la brucellose.

Dans la 5e partie de notre travail nous avons étudié la méthode allergique dans le diagnostic de la brucellose. Dans ce but, nous nous sommes servi de deux sortes d'antigènes:

a) Les corps de Brucella, lavés et séchés et dans le vide en présence de H₂ SO₄, sont broyés dans un moulin à billes de porcelaine et sont émulsionnés dans l'eau physiologique de pH 8.0. Cette émulsion est filtrée sur le Seitz et standardisée d'après N quelle contient. Nous avons nommé cet antigène "Brucellergen P";

b) C'est une émulsion microbienne de souches de différents types de Brucella. Les corps microbiens, tués par la chaleur, sont lavés 3 fois par la centrifugation et puis son opacité est titré d'après le tube standard No. 2 de Frown Cet antigène est appelé "Brucellergen K".

Le "Brucellergen P" ne produit pas d'anticorps dans le serum des animaux inoculés mais, le "Brucellergen K" engendre des agglutinines qui ne persistent qu'un mois dans le serum des animaux. Donc, les sérums des animaux inoculés avec le "Brucellergen K" ne peuvent être examinés par la séro-agglutinations qu'un mois après (voir le tableau 41).

Nous avons comparé le "Brucellergen P" avec l'antigène complet, labortine et méltine. Le "Brucellergen P" a donné une réaction appréciable même en dilution au 1/100e sur des cobayes infectés avec la Brucella (voir le tableau 42).

Au commencement, nous injections 0.4 à 0.5 cc. de Brucellergen au plis candal et nous comparions les réactions avec le plis normal opposé. Les résultats n'étaient pas très concluents. Plus tard nous sommes arrêtés sur la méthode intradermique seconde, conseillée par le "Tuberculin Committee". Cette méthode consiste en 2 inoculations avec 48 heures d'intervalles de 0.2 cc. d'antigène dans la derme de l'encolure précédemment tondu avec de seiseaux. Avant l'injection de l'antigène, on mesure l'épaisseur de la peau 72 heures après la première inoculation de l'antigène, on mesure et on note pour la dernière fois, la réaction survenue au point

d'inoculation de l'antigène.

Nous avons comme critère de diagnostic comme suit : Augmentation d'une fois au plus de l'épaisseur initiale de la peau : positif; augmentation de la moitié de l'épaisseur initiale de la peau : suspect; une réaction moindre : négatif.

La commission nommée par le Ministère de l'Agriculture, après une étude plus large, avait adopté le critère que nous allons indiquer ci-bas :

La réaction locale avec l'augmentation d'épaisseur de 5 mm. de la peau est considérée comme positif. Une épaisseur de 5 mm. sans réaction marquée ou une épaisseur de 3 à 5 mm. est considérée comme suspect. L'épaisseur de moins de 3 mm. de la peau est acceptée comme négative.

Dans le tableau 43, nous donnons les résultats obtenus sur les différents groupes d'animaux classés comme positif, suspect et négatif, par la réaction sérologique faite par les Instituts d'Etlik et de Pendik et les résultats des réactions allergiques d'après deux critères de diagnostic différent. La comparaison des résultats plaide en faveur du critère fixé par la Commission du Ministère de l'Agriculture. En se basant sur ces résultats, nous avons adopté le critère de diagnostic proposé par la Commission du Ministère de l'Agriculture. Les résultats obtenus avec nos deux antigènes sont superposables.

En examinant le tableau 43, on constate que, dans la méthode allergique, les deux critères de diagnostic ne diffèrent pas en ce qui concerne les animaux négatifs. Ce qui est important. Car comme nous l'avons vu plus haut, avec la méthode d'agglutination, souvent on ne pouvait pas obtenir le même résultat, lors même qu'on travaillait par la même méthode mais, par différentes personnes.

En comparant les méthodes sérologiques et allergiques, on voit qu'aucun des animaux classés sérologiquement positifs n'étaient négatifs avec la méthode allergique et de même, les animaux classés comme négatifs par la séro-réaction, ne se sont pas montrés positifs par la méthode allergique. S'il existe quelques discordances, celles-ci se sont montrées dans la catégorie des suspects.

Toutes ces constatations sont en faveur de la méthode allergique par l'intradermoréaction seconde.

Nous avons cherché l'apparition de l'allergie chez les bovins artificiellement infectés par l'inoculation avec l'émulsion de *Brucella* sous la peau le 11.1.1945. Comme on verra au tableau 44, la réaction allergique, sur ces quatre bovins, a fait son apparition le plus tôt après 19 jours et le plus tard, après 35 jours. Donc, contrairement aux agglutinines, la réaction allergique apparaît assez tardivement, mais elle persiste beaucoup plus longtemps que les agglutinines.

BİBLİYOGRAFYA

- (1) Said Bilâl Golem — Türk Hıfzıssıhha ve Tecrüb (Biyoloji Mecmuası, 3: No. 1, 105, 1943.
— Said Bilâl Golem — Türk Veteriner Cemiyeti Dergisi, 13: No. 1, 46, 1945.
- (2) Osman Şerafettin — VI ncı Ulusal Türk Tıp Kongresi, 7-9 1 nei Teşrin, 1935.
- (3) Selahî Vehbî ve Fazıl Zekâî — Brükselloz, Malta Humması, Tü-laremi, Ankara, 1935.
- (4) Turgut Arzun — Hayvanlarda bulagıcı yavru atma hastalıkları, Ankara. Alaettin Kırıl Basımevi, 1939.
- (5) Lutfl Sabri — V inci Millî Türk Tıp Kongresi, 1934.
- (6) Kemal Şakir — V inci Millî Türk Tıp Kongresi, 1934.
- (7) Ekrem Şerif Eğell — Dirim, 1941, T. 16, No. 1-2, S. 28.
- (8) Raif Köylüoğlu ve Mesude Aktan — Koyunlarda bulagıcı avort-man, İstanbul, Marifet Basımevi, 1944.
- (9) G. S. Wilson — The Journal of Hygiene, 32: No. 4, 1933.
- (10) A. W. Stableforth — Office Intern. des Epizooties, 12: 107, 1936
- (11) Frei — Office Intern. des Epizooties, 14: 20, 1937.
- (12) C. P. Fitch, C. R. Donham, L. H. Bishop and W. L. Boyd — Min-nisota Agric. Stat. Tech. Bull., 73: 1930.
- (13) J. Traum and B. S. Henry — Cornell Veterinarian, 19: 105, 1929.
- (14) Cénie und Todoroff — Jahresberid, vet. Med., 46: 1121, 1927.
- (15) Beguet — Annales de l'Institut Pasteur, 41: 49, 1927.
- (16) M. C. Lopez — Office Intern. des Epizooties, 12: 89, 1936.
- (17) B. S. Henry and J. Traum — Journal of Infect. Diseases, 47: 367, 1930.
- (18) Brown and Kirwan — Indian Jour. Med. Res., 2: 763, 1915.
- (19) A. W. Stableforth — Journal Compr. Pathologie and Therap., 49: part 3, Sept. 1936.
- (20) R. M. Taylor, M. Lisbonne, L. F. Vidal et R. H. Hazemann — S. D. N. Bull. de l'Organisation d'Hygiène, 7: 541, 1938.
- (21) Eisenberg und Volk — Zeitschr. f. Hyg., 40: 155, 1902.
- (22) S. P. Fitch and C. R. Donham — Journ. Amer. Vet. Med. Assoc., 82: 46, 1933; 84: 168, 1934.
- (23) R. Willems — Office Intern des Epizooties, 14: 62, 1937.
- (24) M. C. Rubino et A. Tortorella — Boletin mensual de la Direc-tion Sanaderia, 21: 520, 1937.
- (25) C. H. Milks — Rep. New York State Vet. Coll., 85: 1930-31.

- (26) Report of the Thirty-Fifty anual meeting of the United states Livestock, Journal of the Amer. Vet. Med. Association, 33: No. 3, 1932.
- (27) Goetze — Deutsch. Tierartz. Wochenchr., 46: 936.
- (28) Said Bilal Golem — Türkiye Veterinerler Cemiyeti Dergisi, No. 8, 1946.
- (29) Office Vétérinaire Suisse — Bulletin de l'Office Vét., No. 28, 185, 1937.
- (30) W. Staockmayer — Deutsch. Tierärztl. Wochenschr., 49: 817 1936.
- (31) Amaril Rigick — Revista de Industria animal (Sao Paulo), 2: 37, 1939.
- (32) J. Mc Padyean and S. Stockman — Report of the Departmental Committee appointed by Board of Agriculture and Fisheries to inquire into epizzotie abortion. Appendix to part III. London, His Majesty's Stationery Office, 1913.
- (33) E. Burnet — Archives de l'Institut Pasteur de Tunis, 2: 165, 1922.
- (34) A. S. Giordano — Journal of Amer. Med. Association, 93: 1959, 1929.
- (35) Ch. Dubois — C. R. Soc. Biol., 112: 1032, 1933.
Ch. Dubois et Ch. Brune — C. R. Soc. Biol., 112: 1297, 1933
Ch. Dubois — C. R. Soc. Biol., 113: 1452, 1933.
Ch. Dubois — C. R. Soc. Biol., 114: 1452, 1933.
- (36) Chr. Russeff — Office Intern. des Epizooties, 17: 553, 1938-39.
- (37) A. Boivin et L. Mesrobianu — Revue d'Immunologie, 2: 113, 1936
- (38) A. Pop, A. Dambovicanu, Cella Barber et J. Marinov — C. R. Biol., 127: 733, 1938.
- (39) R. Mohler — The value of tuberculin testing in the Eradication of Tuberculosis, 13 Congrès Intern. de Méd. Vet., Zürich, 1938.
- (40) L. Panisset — Traité des maladies infestieuses des animaux domestiques, Paris, Vigot frères, 1938.
- (41) L. Panisset — La lutte contre la tuberculose en Fransa, Paris, Vigot frères, 1936.
- (42) Volik et Basileff — Sovietiskaja Veterinaria. Office Interndes Epizooties, XI: 522, 1935-36.
- (43) Tarım Bakanlığı Mütchassis Müşaviri Dr. Ekrem Vardar ve Etlik Bakteriyoloji Enstitüsü Mütchassis Şefi İhsan Esin tarafından 12.VIII.1946 tarihinde Tarım Bakanlığına verilen rapor.

TÜRKİYEDE İLK BOĞMACA AŞISI İSTİHSALI VE BUNUN TATBİKATINDAN ALINAN SONUÇLAR

Doktor Sabahattin PAYZIN

R.S. Merkez Hıfzıssıhha Müessesesi
kontrol şubesi uzmanı

Dr. Necmettin AKYAY

R.S. Merkez Hıfzıssıhha Müessesesi
Bakteriyoloji şubesi uzmanı

Boğmaca, umumî kanaatin aksine, bilhassa bebek yaşlarında en fazla ölüme sebep olan bir hastalıktır. Bir yaşından aşağı olan çocuk ölümlerinin 1/3 ünü tutmaktadır. Filadelfiya intaniye hastahanesinin 1935 — 1940 yılları arasındaki beş yıllık ölüm nisbetlerini bildiren istatistiklerde Boğmaca % 10.65 ile başta gelmektedir. Difteri (% 8.75), kızamık (% 4.67), çocuk felci (% 3.68), kızıl (% 0.42) ile çok sonra gelmektedir.

Bir çok araştırmalardan sonra 1906 yılında Bordet ve Gengou taraflarından âmili bulunarak kendi namlarına izafe edilmiştir.

Boğmaca basilinein keşfinden sonra tedavi sahasında da yeni ufuklar açılmış ve gerek korunma, gerekse tedavi maksadıyla geniş mikyasta aşı tatbikatı tecrübe edilmiştir.

İlk boğmaca aşısı, basilin keşfinden 6 yıl sonra, yani 1912 de Nicolle ve Cour taraflarından Tunus'taki bir salgın sırasında kullanılmıştır.

Aşının profilaktik kıymeti ilk olarak, geniş mikyasta, Danimarkalı Madsen tarafından Féroe adalarında tetkik edilmiştir.

Aşının koruyucu kıymetini açık olarak göstermesi bakımından bu tecrübelerin sonuçlarını açıklamayı faydalı buluyoruz:

Féroe adaları, mahûm olduğu veçhile 17 meskûn ve aralarında muvasele imkânları pek zor olan bir takımada gurubudur.

1923 yılında bu adalarda büyük bir boğmaca salgını vuku bulmuştu. 22000 nüfusu bulunan bu adalarda 2000 kişiye aşı tatbik edilmişti. Aşının 1 cc. sinden 10 milyar jerm vardı.

Neticeler şu şekildedir:

Voog'da 364 çocuk salgından evvel aşılanmıştı. Çocukların hepsi intana maruzdu, bunlardan 234 ü tamamen selim bir boğmaca geçirdi, yalnız 3 vakada bronkopnömoni komplikasyonu görüldü ve bunlardan 1 tanesi öldü. Aynı adada 30 aşılanmamış çocuktan hepsi hastalığa yakalandı, bunlardan 5 i bronkopnömoni oldu ve biri öldü.

Eide adasında ise salgından bir hafta evvel 251 çocuğa aşı tatbik edilmiş, bunlardan ancak 50 si hastalığa yakalanmaktan kurtulabilmiş

(% 20) burada da 1 ölüm kaydedilmiştir. Yine bu adada kullanılan 108 çocukta ancak 2 si hastalığa yakalanmamış ve yakalananağlardan biri ölmüştür.

Blakavig'de ise 457 aşılı çocuk arasında hiçbir ölüm vakası kaydedilmemiş, buna mukabil aşısız 450 çocuktan 11 i ölmüştür.

Hülâsa olarak aşılı 2094 çocuk arasında 5 ölüm, aşısız 627 çocuk arasında ise 18 ölüm vakası görülmüştür. Bu da gösteriyor ki aşısızlarda ölüm aşılı olanlara nazaran 12 defa fazladır.

Madsen'nin bu taravayından başka aşımı koruyucu ve küratif terimlerini tebarüz ettiren pek çok tecrübeler vardır:

Julien Marie, yaşları pek küçük olan ve tamamıyla boğmacalı bir müttepe yaşayan 36 çocuğa aşı tatbik etmiş, bunlardan ancak 8 i hastalığa yakalanmış, hastalığa tutulanlardan 5 i hafif, 2 si orta ve 1 i de ağır bir boğmaca geçirmiş, ölüm olmamıştır.

C. Torres Umana, yerli suşla istihsal edilmiş aşıyla tedavi edilmiş 62 çocuktan alınan neticeleri şu şekilde tesbit etmektedir:

1 — Hastalığın seyri bakımından % 50'inde bir hafifleme ve % 50'inde bir değişiklik görülmemiştir.

2 — Aşının reaksiyonu bakımından: Birinci dozdan sonra % 37'inde, ikinci dozdan sonra % 16'sında, üçüncü dozdan sonra da % 8'inde Febril reaksiyonlar müşahade edilmiştir.

3 — Aşırı hastalığın devamı müddetince tatbik etmek lazımdır.

Bu yazar, yerli suşlarla yapılan ve yüksek dozlarda kullanılan bir aşı tedavisinin müessir olacağı kanaatindedir.

Yine aynı yazarın beş çocuklu bir ailenin çocuklarından (üçü aşı, ikisi aşısız) yaptığı müşahadede aşılı olanlar hastalığı 50 günde geçirdikleri halde aşısız olanların hastalığının 90 gün devam ettiğini tespit etmiştir.

Hottinger'in de şöyle bir müşahadesi vardır: Bir boğmaca salgınında 53 çocuk aşıyla tedavi edilmiş, 177 si ise tedavimsiz bırakılmıştı, ayrıca 49 çocuğa da koruyucu aşı tatbik edilmişti.

Neticeler şudur:

Spesifik tedavi görmeyen 177 çocuktan % 32 si hafif, % 55 si orta şiddette, % 12 si ise ağır bir boğmaca intanı geçirmişlerdir.

Aşıyla tedavi edilenlerin % 56'sı hafif, % 40 i orta ve % 6'sı ise ağır bir hastalık geçirmişlerdir.

Aşılılarda ise % 81 i hafif, % 1 i orta, % 6'sı ağır hastalık geçirmişlerdir.

R. Doch'un müşahadesi de enteresandır: Aşılı 124 çocuktan 81 i hastalığa yakalanmamış, 27 si 2 - 5 hafta süren bir hastalık geçirmişler, 5 inde hastalık şiddetli olmuş ve 1 exitus vakası görülmüştür. Bu tetkik

bir çocuk kresinde yapılmış olup çocuklar 6 ayla 6 yaş arasındaydı.

Sicart, 278 inde tedavi, 346 sında koruyucu aşı tatbik edilen 624 vakadan şu sonuçları almıştır:

Tefrih devrinde yapılan aşı hastalığı önliyememiş, fakat hafif geçmiş, aşıyla tedavi edilen çocukların da % 50 - 70 inde hastalık 10 gün içerisinde geçmiştir.

Thompson'nun endotoxin ile yaptığı tedavi tecrübeleri çok müsbet sonuçlar vermiş, bilhassa nezle devrinde tatbik edildiği takdirde, hastalık hem kısa ve hem hafif seyretmekte olduğu görülmüştür.

Aşı aleyhtarı olan Schwarzenberg, boğmaca aşısı tedavisinin bir protein tedavisinden ibaret olduğunu ve omnadin, süt sıringalarının da aynı sonuçları verebileceğini iddia etmektedir.

Aşının faydasını tamamen inkâr etmeyen bu yazar, aşının ancak ahvali unumiyesi düzgün vakalara tatbik edilmesi gerektiği kanaatindedir.

Aşının İstihsalı :

Aşı hazırlanmasında çeşitli metodlar vardır. Bordet - Gengou üretim yerinde hazırlandığı gibi sıvı bir üretim yeri olan Cohen-Whecker (1946) vasatında da üretilmektedir.

Biz aşımızı Kendrick ve Eldering vasatında, bu yazarların tavsiye ettiği metotla hazırlamaktayız.

Aşıda takip edilen usul: Yeni tecrit edilmiş suslar derhal kurutulmaktadır. Kurutma vakumda, fosfor pentaoksitle yapılmaktadır. Bir sus-tan bir çok ampuller kurutulup buzlukta saklanmaktadır.

Bir sus açıldığı zaman, R safhasına geçmesine mâni olmak için dört pasajdan fazla kullanılmamakta, dördüncü pasajdan sonra fare beyninden pasaj yapıldıktan sonra kullanılmaktadır. Fare beyni pasajdan sonra derhal tekrar kurutulup saklanmaktadır.

Şurasını da hatırlatmak icabeder ki müteaddit hayvan pasajlarından sonra da susun virülansı azalmaktadır. Bu itibarla virülans ziyasına mâni olmak için daima kuru sus açmak, hayvan pasajı da olsa, pek fazla pasajdan sakınmak icabeder.

Virülan bir boğmaca susunun, fare beynine zerkinde tipik fele ve tüy bozukluğu husule getirmesi lazımdır.

Suslar Bordet - Gengou üretim yerinde idame edilmekte ve buradan Roux buvatlarında veya geniş tecrübe tüblerinde taze hazırlanmış Eldering - Kendrick üretim yerine ekilmektedir.

Ekimin dördüncü günü buvatlar taze serum fizyolojikle sulandırılıp steril godelere toplanmakta ve iki defa santrifüje edildikten sonra elde edilen bakteri sedimenti 10 milyar jerme ayarlanarak % 0.5 fenol konup steril şişelerinde saklanmaktadır.

Biz, pasajlar için kullandığımız Bordet üretim yerinde insan kamı, Eldering - Kendrick vasatında ise koyun kam kullanılmaktadır.

Aşının kontrolü :

Amerika Birleşik Devletleri Millî Sağlık Enstitüsü (National Inst. of Health Bethesda) nün kabul ettiği metoda göre, yani 300 ve 600 milyon jermlik dilüsyonu periton içine zerkten 15 gün sonra beyin içine (fare) 300 ölüm dozu zerkiyle yapılmaktadır.

Bu şekilde yapılan kontrolde immünize edilmiş farelerin 2/3 ünün sağ kalması, 300 ölüm dozuna mukavemet etmesi lazımdır. Fareler, 15 - 17 gün arasında olacak ve tecrübe en az 5 fare üzerinde yapılacaktır.

Bizim müessesenin fareleri boğmacaya karşı daha dayanıklı bulunmuşlardır.

Adı geçen enstitünün (Challenge) kontrol suşu bildirdikleri virülansı gösterememişlerdir. Mukayeseli olarak (Nursel) yerli suşuyla yaptığımız virülans kontrolünde bizim suşumuzun daha virülan olduğunu gördük. Aşılarımızın müessiriyet kontrollerini de virülan olan bu yerli suşla yapmış bulunuyoruz.

Aşımızın müessiriyet kontrolü, bu metolla ve bu suşla müsbet netice vermiştir.

Aşının aynı zamanda zararsızlık ve sterilite tecrübeleri de yapılmaktadır.

Aşıda kullandığımız suşlar :

Yerli suşlar :

1 — Nursel suşu : Nursel umut adlı bir kız çocuğundan plâğa öksürtme suretiyle 20.6.948 tarihinde tecrit edilmiştir. Tecride hastalığın 10 uncu gününde muvaffak olunmuştur.

2 — Gün suşu : Gün Değer adlı beş yaşında bir çocuktan hastalığın beşinci günü 2.7.947 tarihinde tecrit edilmiştir.

3 — Sayarı suşu : Bu da hastalığın beşinci günü henüz kentlerin başlamadığı bir zamanda, nezle devrinde keza plâğa öksürtme yolu ile tecrit edilmiştir.

4 — Saadet suşu : Bu da 27.6.948 de hastalığın 7 inci gününde tecrit edilmiştir.

Yabancı suşlar :

1 — No. 18334 . kurutma tarihi 23.12.46 Rockfeller

2 — No. 18536 . kurutma tarihi 7. 2.46 Rockfeller

3 — No. 18904 . kurutma tarihi 16. 4.46 Rockfeller

4 — No. 18560 . kurutma tarihi 14. 1.47 Massachusetts

Suşların idantifikasyonunda takip ettiğimiz yol şu idi :

a — Bordet vasatındaki koloni vasıfları, kolonilerin emülsiyone olma kabiliyetleri.

b — Gram boyamadan sonraki morfolojik vasıflar.

c — İlk pasajda kanlı jelozda ürememesi, bilâhara üreme kabiliyeti kazanması.

d — Rockefeller müessesesinden gelen agglütinan serumla agglütinasyon (suşlarımızdan hepsinde müsbettir).

e — Farelere intracerebral berkedilerek tipik boğmaca felci ve tüy bozukluğunun görülmesi. (14 gün müşahade).

Aşının küratif olarak tatbikinden alınan sonuçlar :

Mayıs ayı içerisinde Ankara'da başgösteren boğmaca epidemisinde gerek tarafımızdan bizzat tatbik ve takip edilen 20 vakaya, gerekse Refik Saydam Merkez Hıfzıssıhha Müessesesinde açılmış bulunan aşı istasyonunda 269 boğmacalı çocuğa yapılan aşı tedavisi sonuçları şöyle hülasa edilebilir:

Tarafımızdan laboratuarda aşı ile tedavi edilen 20 çocuktan 17 si. 3 - 4 üncü zerklerden sonra, aşıkâr bir salâh göstermiş, kentler kısalmış, araları uzamış, öksürük nöbetlerini müteakip görülen kusmalar kaybolmuştur. Bu vakalar hastalıklarının ilk haftasında müracaat etmişlerdi.

Astmatik olan ve 20 inci günü müracaat eden bir vakada (7 yaşında) hiç bir salâh alâmeti görülememiştir. Müracaatta bu çocukta göz konuktivasında geniş hemorajiler görülmekteydi.

Diğer iki vaka da pek az istifade etmiştir ki bunlardan tipik kentler başladıktan bir hafta sonra tedavi için başvurmuşlar idi.

Bu 20 vakadan 5 inde boğmaca basilli tecrit edilmiştir. İstihsal ettiğimiz aşıyla tedavi edilen bu vakalar aşı tedavisinden azami istifade etmişlerdir.

Aşı istasyonunda tedavi edilen 269 vakaya gelince: Bu vakalar yaş itibarıyla 4 aylık - 15 yaş arasındaydılar. Vakaların % 35 i hastalığın onuncu gününden sonra müracaat etmişlerdi.

Erken başvuran vakaların % 80 i hastalığı hafif geçirmişler, 4 veya beşinci enjeksiyondan sonra nöbetler hafiflemiş, kusmalar kalmamış ve hastalığın müddeti kısalmıştır (40 - 50) gün.

Geri kalan % 20 vaka aşidan az istifade edebilmiştir. Geç müracaat edenlerin % 40 ı aşidan fayda görmüşler, % 60 ı ise hiç istifade edememişlerdir.

Koruyucu olarak yapılan tatbikat :

Koruyucu aşı tatbikatını, aşının binnisbe az istihsal edilebilmesi sebebiyle az miktarda tatbik ettik. Tatbik ettiğimiz 50 vakadan, takibedebildiğimiz çocukların salgın müddetince hastalığa yakalandıklarına dair bir ihbar veya müracaatla karşılaşmadık.

Şursını derhal ilâve edelim ki takibe muvaffak olduğumuz vakalar çok mahduttu, ve en fazla aşından 3 ay sonraya kadar takibedebilmiş bulunuyorduk. Bu itibarla bu hususta sarih rakam verecek durumda değiliz.

Aşığı küratif olarak, dörder gün arayla 0.50, 0.75, 1 ve 1.5 cc. olmak üzere tatbik etmekteyiz. Hastalık devam ettiği takdirde son dozu tekrar etmek üzere iki enjeksiyon daha yapmaktayız.

Koruyucu olarak da salgın hallerinde birer hafta arayla 1, 1.5, 1.5, 1.5 cc. yapmaktayız. Aşılarımız da 6 cc. lik kapüşonlu şişelerde bulunmaktadır.

Boğmaca aşısı tatbikatı İzmir İlinin Bayındır ilçesindeki boğmaca salgının da küratif ve prevantif olarak tatbik edilmiştir. Bu tatbikatın sonuçları henüz elimizde olmadığından maalesef bir bilgi vermeğe imkân hasil olamadı.

Aşıdan ileri gelme reaksiyonlar :

Vakaların % 7 sinde, bilhassa küçük yaşta (0 - 2) olan çocuklarda hafif bir ateş yükselmesi (37.5 - 38) görülmüştür. Bunun haricinde umumî hiçbir reaksiyon görülmemiştir.

Lokal reaksiyona gelince: Ekser vakalarda zerk mahallinde 24 saat süren hafif bir kızarıktan başka bir şey müşahade edilmemiştir.

Malûm olduğu vechile bilhassa mixte aşılar çok şiddetli reaksiyon husele getirmektedir. Rockefeller müessesesinin yolladığı bir sirkülerde mixte aşı tavsiye edilmemekte ve halkı aşından soğuttuğu (çok şiddetli reaksiyonlar sebebiyle) bildirilmektedir. Bunu nazarı itibara alarak mixte aşı hazırlamaktan sarfınazar etmiş bulunuyoruz.

Küratif ve prevantif olarak kullandığımız aşı aynı aşı olup, pure boğmaca aşısıdır.

Netice :

1 — Son Ankara boğmaca salgınında izole ettiğimiz yerli suşlarla Müessesede boğmaca aşısı hazırlamış ve bu istihsalî Müessesenin devamlı prodüksiyonları içerisinde koymuş bulunuyoruz.

2 — Aşımız, Amerika Birleşik Devletleri Millî Sağlık Enstitüsü metodlarına göre kontrol edilmiş ve tamamen uygun görülmüştür.

3 — Her yerde olduğu gibi, biz de daima kuru suşla çalışmaktayız; bu suretle daima virülans suşlarla çalışma imkânlarını elde etmiş olduk.

4 — İstihsal ettiğimiz aşığı hem profilaktik hem de küratif olarak tatbik ettik. Her iki şekilde de aklığımız sonuçlar memnunluk vericidir. Aşıyla tedavi ettiğimiz 290 çocuktan büyük bir kısmı tedaviden istifade etmişlerdir. Tedaviye cevap vermeyenler daha ziyade geç müracaat edenlerdir.

5 — Prevantif olarak da tatbik ettiğimiz çocuklardan takip edebildik-

lerimizin hastalığa yakalandığını tesbit etmedik; mahdut vaka üzerine yaptığımız bu denemeyi daha geniş miqyasta tatbiü ederek neticeleri yayınlamak arzusundayız.

6 — Aşı reaksiyonları pek hafiftir. Tatbik ettiğimiz pek az çocukta genel reaksiyonlar görülmüştür. (ateş, kırıklık vesaire). Bunlar da hafif ve az süreli idiler. Lokal reaksiyon olarak zerk mahallinde hafif bir kızarıktan başka bir şey görülmemiştir.

Literatür :

- 1 — Julien Marié - Encyclopedie medico - chirurgical 1935. cilt 1.
- 2 — J. Bordet - Traité de microbiologie cilt 2 1934.
- 3 — Angès Jaeggy - L'action du vaccin antioquelucheux (Thése du doctorat. Lausanne) 1947.
- 4 — Pascal F. Lucchocie - The cyclopedia of medicin surgery and speciaties 1947.
- 5 — Jhon Kolmer - Clinical diagnosis laboratory experimentations 1944.
- 6 — Augustus Wads worth: Standard Methods 1947.
- 7 — Mikrobiyoloji ve sangınlar bilgisi — H. Braun. cilt: 1. 1945.

THE THERAPEUTIC AND PREVENTIVE EFFECT OF PERTUSSIS
VACCINE PRODUCED IN TURKEY
(SUMMARY)

1 — Different strains of *B. pertussis* were isolated from whooping-cough cases during the last epidemic which broke out in the Spring of 1948 and a new pertussis vaccine was produced.

2 — This production was tested according to the methods of Federal Security Agency, National Institute of Health.

3 — The vaccine was produced according to Kendrick and Eldering method and only desiccated cultures were used and three passages were performed.

4 — It was used prophylactically as well as therapeutically. The results were satisfactory: The majority of 290 vaccinated children (80%) responded to the treatment. The course of the disease was shortened: the interval between two attacks of cough was enlarged. Those who did not respond were old cases.

5 — None of the vaccinated children developed whooping-cough. But the number of this group being limited, we intend to publish the preventive effect of our vaccine later in this bulletin.

6 — General reactions (fever, malaise etc.) were seen in very few and they were only slight and of short duration. Local reaction consisted of a slight reddening.

7 — The control cases treated with other vaccines produced in foreign countries did not respond as well as the children vaccinated with our own.

BERGER — KAHN TEAMÜLCÜ
FRENGİ TEŞHİSİ İÇİN KOLAY BİR DENEY

Dr. Sabahattin PAYZIN

Dr. Sadık OKKAN

Frengi teamüllerini daha kolay, ucuz ve daha kullanışlı bir hale getirmek için durmadan çalışılmaktadır. Teamüllesin daha spesifik ve hassas, buna karşı daha kolay olması için sarfedilen gayretler neticesinde bazı boyaların bu gayeye kısmen ulaştırılmağa inikân verdiğini görüyoruz. Izoamin boyasının frengi serolojik teamüllerinde endikatör olarak kullanılması, diğer boyaların da incelenmesine sebep olmuştur. 1943 de Berger alkolik kalp hulâsalarının viktoria mavisi ve Janus yeşili gibi boyalarla karıştırdığı takdirde frengili serumla karıştırılınca renkli prespitasyon teşekkül ettiğini göstermiştir.

Berger, kendi antijeninin hazırlanmasında Victoria mavisini kullanmayı, antijende iyi dağılması dolayısıyla tercih etmiştir.

Donaldson-Hudson laboratuvarlarında üç standard frengi teamülü ile muvazi olarak kullanılan Berger-Kahn teamülünün 970 serum üzerindeki sonuçları British Medical Journal 1947. 4516 sayılı nüshasında yayınlanmıştır. Müellifler bu teamülden memnuniyetle bahsetmekte ve alınan sonuçların pek müsait olduğunu ve mübayenetler görülmediğini, beyin omurilik sıyundaki inceleme ve tathikatına devam etmekte olduklarını bildirmekte idiler.

Bu teamülün, iyi netice verdiği takdirde bilhassa memleketimiz için pek kullanışlı olabileceğini düşünerek tetkike karar verdik. Zira bu teamül sayesinde kısa bir zaman içinde bir damla serumla, meselâ: bütün bir fabrikanın, bir köyün, bir okulun frengi bakımından taranmasını yapmak kolaylaşacaktır.

Bu teamülü, Wassermann ve standard Kahn teamülleri ile muvazi olarak Türkiyenin her tarafından Wassermann laboratuvarlarına gelen serumlarda inceledik. Reaksiyon müddeti, serumların kirlilik veya hemolize oluşlarına karşı hasıl olan teamüller, Wassermann ve Kahn teamülleri neticeleri ayrı ayrı kaydedilerek sonuçları bir cedvel halinde toplanmıştır.

Antijenin yapılışı: % 0,6 kollerlerin ihtiva eden ve titresi 1 - 1,2 olan standard kahn antijeni esas olarak alınır. Böyle bir antijenin bir kısmına tinctura benzoini B.P (x), 1 kısım ilâve edilir. Bu mahlûlun 10 cc. ne 17

(x) Terkibi, metin sonuna konulmuştur.

mg. Victoria mavisi 4 R. Gurr ilâve edilir, çalkalanır ve şişe iyice kapatılır. Bu antijen bir yıl muhafaza edilebilir.

TEKNİK :

A — Stok antijenden 0.1 cc. kuru bir tübün dibine konular ve üzerine % 0.85 tuzlu su mahlûlünden 1 cc. sür'atle ilâve edilip çalkalanır, antijen hazırdır. Ve bu miktar 40 serumu işlemeğe kâfidir.

B — 20 x 35 cm. genişliğinde bir cam, cam kalemi ile, daha iyisi parafinle bir kaç sıra üzerine 10 serumluk kısımlara bölünür, bölmeler takriben 2 cm. çapında olmalıdır. Bunlar numaralanır.

C — Muayene edilecek serum miktarı kadar pastör pipeti hazırlanır. Pipet ağzlarının çaplarının birbirine yakın olmasına dikkat etmelidir ki serumların damlaları birbirine müsavi düşsün.

Ç — Antijene de aynı çapta bir pipet konur; serumların pipetleriyle cam üzerindeki kendi numaraları hizasına iri birer damla bırakılır. Antijenden sıra ile 1-20 numaraya kadar birer damla, konur ince cam bagetlerle (Pastör pipeti ucunda koparılan uçları kapalı şarî borular) yine birden başlayarak karıştırılır. Bagetler her serum için ayrı olmalıdır; bu iş takriben 2 dakikada tamamlanır, sonra cam levha sağa ve sola eğilerek biraz çalkalanır. 2 dakika beklenir, sağ sola eğip okunur. 4 dakikadan sonra (geç) husule gelen teamüller şüpheli kabul edilmelidir.

OKUNMASI : Müsbet reaksiyon mavi zemin üzerinde koyu mavi dâneçiklerin teşekkülüdür. Resimde A ile gösterilmiştir. Menfi teamülde hiç reaksiyon husule gelmez. Koyu mavi, az çok bavele, yeknasak bir görünüş arzeder. Bazı serumlarda on dakika sonra müsbet reaksiyona benzer reaksiyonlar husule gelmiştir ki bunlar yalancı reaksiyon olarak kabul edilmelidir. Bunların görünüşü de farklıdır; Zira, hakiki müsbet reaksiyonda dâneçikler (flokonlar) damlanın kıyılarına doğru toplandığı halde, "pseudoreaction" da atıpkı olarak teşekkül eden taneler ortada kalır, kıyılarına pek toplanamaz. Kıyılarda ise mayı yeknasak olarak kalır (C) bundan başka yalancı reaksiyonlarda, alışın bir göz tarafından kolaylıkla farkedilebilen yağlı bir görünüş vardır.

Biz Berger — Kahn teamülünü 800 serumu üzerinde inceledik. Her serumda ayrıca Wassermann ve Standard Kahn teamülü de yapılmıştır. Wassermann ve Kahn teamülleri enstitünün Wassermann laboratuvarında Dr. İsmail Sevdî tarafından yapılmış olup, bizim neticelerimizle bilâhare mukayese edilmiş ve bu suretle teamülün yapılışı tamamiyle müstakil olmuştur ki, herhangi bir tesir mevzuubahis olmaması bu suretle temin edilmiştir.

Muayenelerin sonuçları aşağıdaki çizelgede gösterilmiştir.

Çizelgelerin incelenmesinden anlaşılacağı üzere, bu teamül Wassermann ve Kahn teamüllerine göre 21 serumda yani % 2.5 nisbetinde fazla bir hassasiyet göstermiştir. Ancak sekiz serumda teamül menfi bulunmuştur.

Tablo I

Muhtelif serumlarda sonuçlar: (Results of different sera)

R. + K. - C. +	W. R. - Kahn - B. K. -	W. R. - Kahn - B. K. -	W. R. + Kahn + B. K. -	W. R. - Kahn - B. K. -	W. R. - Kahn - B. K. -	W. R. - Kahn - B. K. -	W. R. - Kahn + B. K. -
197	620	12	7	23	9	1	3
Msb. 8	%77,0	%1,3	%1	%2,3	%1	%0,012	%0,38

Tablo — II

Bozuk serumların sonuçları: (Results with infected sera)

R. + K. - C. +	W. R. + Kahn - B. K. +	W. R. + Kahn - B. K. -	W. R. - Kahn + B. K. -	W. R. - Kahn - B. K. -	W. R. - Kahn - B. K. -	W. R. - Kahn - B. K. -	W. R. - Kahn - B. K. -	W. R. - Kahn - B. K. -
Bozuk serumlar infekt. sera	Hemolize serumlar Hämolyse inf. sera		Bozuk serum. Invey. ohne reaction 10' da		10		15	
4	4	2	1	79	1	6	2	2

W. R. — Wassermann B. K. — Berger Kahn Kahn Standard — müsbet — menfi
positive — negatif

Her üç teamülün birbirlerine göre verdiği sonuçlar tablo I. de gösterilmiştir. Bu sonuçlar Berger teamülünün 2, 4, 6 ve 10 dakikada okunuşlarının tutarına göre tanzim edilmiştir. Bozuk serumlarda teamülü aksaklık göstermediğini 60 serumun menfi bulunması ile görüyoruz. Müsbet olanlar dört tane olup Wassermann da bunlarda müsbettir. Dört tane bozuk ve teamülün menfi olduğu serumlarda Wassermann ve Kahn teamülleri - + olmak üzere müsbettirler.

Hemolize kanlarda teamülün durumu da incelenmiştir. Teamül yapıldıktan sonra serumla incelenerek yine hemolize veya kirlili olup olmadıkları kaydedilmiştir. 91 hemolize serumdan 79 mda teamül menfi, 4 ünde her üç teamül müsbet, iki tanesinde yalnız Wassermann ve Kahn teamülleri müsbet idi. Şu halde serumların kirlili veya hemolize olması reaksiyon üzerinde pek fazla olmuyor.

Tablo 1. de Wassermann ve Kahn teamülleri menfi olduğu halde Berger teamülünün müsbet olduğu serumlar 21 tanedir. Ancak bunlar teamüllerin okunma müddetine göre tasnif edilecek olursa ikinci tabloda görüleceği üzere iki tanesi altı dakikada, 12 tanesi 10 dakikada, ekserisi de

++ derecede müsbet reaksiyonlardır. 21 serumları 14 ünü bu şekilde ayıracak olursak 2 - 4 dakika arasında müsbet olan serumların sayısı yediye inmektedir ki, bu fark da teamülün hassasiyetini fazla tādil etmez.

Ayrıca altı mayidimağışevki üzerinde yapılan incelemede Wassermann ve Berger birisinde müsbet, beşinde menfi bulunmuştur.

Teamülün hassasiyeti bakımından antijenin hazırlanmasının ehemmiyeti vardır. Antijene konulan benjuvan tentürü miktarında yapılan onda iki hatalı olarak hazırlanmış antijen ile yaptığımız 200 serum üzerindeki incelemede 20 serumda, yani % 10 unda teamül Wassermann ve Kahn menfi olduğu halde müsbet netice vermiştir. % 4,5 serumda ise Wassermann müsbet olduğu halde Berger teamülü menfi bulunmuştur.

Şu halde teamülün işleminde mühim farklar hasıl olmaktadır. Yukarıdanberi verilen izahat bize bu teamülün hiç olmazsa taramalar ve kliniklerde ilk şüpheleri izale için mühim bir kolaylık temin edeceği kanaatini vermektedir. Bilhassa laboratuvar malzemesine lüzum göstermemesi, bir kaç pastör pipetinin ve bir cam levha ile iş görmeğe imkân bulunması bu teamül için büyük bir üstünlük sağhyacağı kanaatındayız.

Beldensu ile Berger teamülünün verdiği sonuçlar hakkında tetkiklere devam edilmektedir.

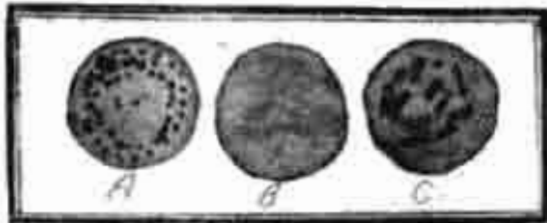
NOT: İngiliz kodeksine göre benjuvan tentürü şöyledir:

Benzoin (Ezilmiş)	10 Gr.
Storax	7,5 Gr.
Tolu Balsamı	2,5 Gr.
Aloes	2,0 Gr.
Alkol % 90	ad 100 cc.

Benzoin, Storax ve tolu balsamı 80 cc. alkolde masere edilir. İki gün bırakılır ve arada sırada çalkalanır, süzülür, sonra süzgeç kâğıdı üzerinden 25 cc. alkol dökülerek 100 cc. ye iblâğ edilir.

Bize serumları veren ve Wassermann ve Kahn teamüllerini yapan Bakteriyojî Şubesi Müdürü Dr. İsmail Sevdîr'e teşekkürlerimizi sunarız. Keza teamüllerin yapılışında yardım eden laborantin Hikmet Bence'ye de teşekkür ederiz.

J.H. Fodden: E.J. Maddox : Brit. Med. J.No: 4516, 1947: 131.



BERGER — KAHN TEST FOR DIAGNOSIS OF SYPHILIS

Dr. Sabahattin PAYZIN

Dr. Sadık OKKAN

Good results have been reported on Kahn-Berger reaction test for diagnosis of syphilis. We have also investigated its accuracy and easiness. Eight hundred sera were tested with this method, suggested by J.H. Fodden and E.J. Maddox. Some of the sera were hemolised or infected. Wassermann and standard Kahn reactions were also performed as a control. The results which was obtained with these three tests are outlined in Table I and II in Turkish text.

Results were recorded after 2, 4 and 10 minutes. In 21 sera Kahn-Berger test was positive but Wassermann and standard Kahn reactions were negative. But most of the results of these sera were recorded after 10 minutes. Late reactions seem that some what not specific. Analytical data of late reaction and infected or hemolised sera are on Table II in Turkish text.

A little change of amount of Teinctura Benzoini in the antigen gave fals results. Two hundred sera were investigated with this antigen; and obtained ten per cent fals positives and four per cent fals negatives. These results suggest that antigen must be prepared under strict precautions.

No bad effect occurred in reaction with hemolised sera.

We have also found this test very satisfactory for practical purposes, specially for investigation of syphilis in factories, villages or schools.

Only six specimens of spinal fluid were tested. Results were the same as W.R. and Kahn test. Investigations on this respect of the test are stil going on.

ORTA ANADOLU'DA BİR KÖYDE Q HUMMASI SALGINI

Yazan : *Sabahattin PAYZIN*
R efik Saydam Enstitüsü
Kontrol Şubesi Uzmanı

Aksaray Memleket Hastahanesi iç hastalıkları uzmanı Dr. Suavi Arkayın humma ile birdenbire hastalanmış ve klinik olarak tüberkülozdan şüphe edilerek yapılan radyografide sol kaidede irtişah tespit edilmiştir.

Bunun üzerine tedavi edilmek üzere Aksaray'a gelerek Nümune hastahanesinde dahiliye servisinde müşahade altında kalarak hastalığı incelenmiştir. Klinik tablo Q humması şüphesi uyandırmış olduğundan laboratuvarımıza nükaha serumu gönderilmiş ve yapılan Q Fever kompleman birleşmesi deneyi 1/320 müspet sonuç vermiştir. Hastahanedeki şifa ile çıkan doktorun verdiği izahattan orada buna benzer başka hastaların da bulunduğu anlaşılmış ve bu vak'alar ile ilgileneceğini söylemiştir. Nitekim vazifesi başına döndükten sonra şüpheli iki hastadan almış olduğu sitrata kanı laboratuvarımıza tetkik edilmek üzere göndermiştir.

Vak'a: Bn. Ayşe Tüzün; Mayıs ayının üçüncü haftasında hastahaneye müracaat eden bu hasta o sırada dört gündür hasta imiş. Uzun zaman sıtma çekmiş olan bu hasta bu sefer başka bir hastalığa yakalandığını hissediyormuş, zira bu hastalık sıtmaya hiç benzemiyormuş. Hastalığı çığırma (x) ile bağlamış ve arada titreme de olmuş. Pnömoni arazi olduğundan 400 000 ünite penicillin yapılmış ve sulfathiazole verilmiş. Fakat buna rağmen hastanın genel durumu fenalığa doğru gidiyormuş. Hasta sahipleri hastayı bu bahıyle bırakmağa razı olmayıp alıp köylerine götürmüşler. 55 kilometrelik arızalı bir yolda araba ile iki kere seyahat eden hasta üç gün sonra vefat etmiştir.

Hastalığın birinci haftası içinde alınan kan incelenmek ve hayvan deneyi yapılmak üzere laboratuvarımıza gönderilmiştir. Kobaya yapılan kan inokülasyonu sonucu koyalarda tipik hararet yükselmesi hasıl olmuş ve otopsislerinde dalak büyümesi, perisplenit tespit edilmiş ve yapılan preparatlarda riketsiya Burneti tespit edilmiştir. Bu suş Amerika Kayalık dağlar humması laboratuvarına da gönderilmiştir.

Aynı köye mensup hastalardan bu şüphe ile gönderilen kan sayısı onu

(x) Özgünç halkta ufak ufak üşümeler ile titremeden ateğin yükselmesine çığırma adını vermektedir. Bu tabir İngilizcedeki chill'e uymaktadır ki korku hissini hatırlatan ürperme kelimesinden daha iyi gibi görünüyör.

bulunca Sağlık ve Sosyal Yardım Bakanlığı emri ile salgını tetkik etmek üzere Ozancık köyüne gidildi.

Ozancık köyü Aksaray ilçesine bağlı ve oraya 55 kilometre mesafede, Ekecek dağının kuzey yamacı eteklerine kurulmuş 800 nüfuslu küçük bir köydür.

Köy evleri tamamen iptidal durumda olup pencereleri, aynı zamanda baca vazifesini gören, bir delikten ibarettir ve tepededir. Odalar, iki Asuri kemerinin arası uzun taşlar ile birleştirilerek yapılmış ve iki ağız taş duvarla kapatılarak oda şekline konulmuş küçük tünellerden ibarettir. Zemini toprak olan odaların duvarları da sıvasızdır. Evler yarı yarıya toprağa gömülü olduklarından oda tabanları zeminden aşığıdadır. Ortadaki oda yatmak ve oturmak maksadı ile kullanıldığı gibi yandaki odalardan birisi kiler, mukabil taraftakisi mutfak, gene aynı yerden geçilen arka odalar da ahır olarak kullanılmaktadır. Bazılarında oda adedi daha fazla olup bunlar hep ambar olarak yapılmıştır. Oturma odasına bitişik olan depo odalarında koyunlardan kırkılan yünler bulunmakta idi.

Hastalık hakkında ilk bilgiler köy odasında toplanmış olan köylülerden alınmıştır. Hastalığı tarifleri aşağıdaki şekildedir:

Hastalık bel ve baş ağrısı ile birdenbire başlıyormuş. Bir iki saat sonra ateş iyice yükseliyor, hasta dermansız kalarak daha harman yerinde iken yatmağa mecbur oluyormuş. Hastalar hastalandıkları saati bile bilecek kadar anı olarak hasta oluyormuş.

Ateş çıgrime ile yükseliyormuş, titreme olmuyor, teş devam ediyor, çok terleme oluyormuş. Bazılarında hafif dalginlik ve delirium geliyor varsamı (halusination) arazi-korkunç hayvanlar görme şeklinde - beliri-yormuş; hastaların bu yüzden kalkıp kaçtıkları olmuş. Bir iki kişide kızamık lekeleri gibi bol lekeler de çıkmış. Birdenbire ağır surette hastalanan iki kişi dellenne (delirium) ve varsamı arazi göstererek ölmüşler.

Hastalarda bulantı az oluyor, kusma olmuyormuş. Diz kol, bel, baş ağrıları çok fazla olmuş, hepsinin müşterek şikâyetleri bunlarmış. Bazılarında göz kökü ağrısı ve göz kamaşması da olmuş. Nefes alma sıralarında yarı ağrısı çok artıyormuş. Terleme görülmemiş derecede fazla oluyormuş. Öksürük varmış, fakat bütün zorlamalarına rağmen bir şey gelmi-yormuş; kan hiç görmemişler.

En belli başlı şikâyetleri istihatsızlık imiş, hastalar yatağa düştükten sonra ağızlarına bir şey koymuyorlarmış.

Hastaların ateşi düşer düşmez istaha yerine geldiği gibi kuvvetleri de geri geliyor ve bu yüzden hemen kalkıyorlarmış. Böyle yapan bir kaç kişide hastalık hemen üstelemiş.

Şimdiye kadar böyle bir hastalık görmediklerini ifade etmişlerdir.

Önce köyde birkaç hasta var denilmiş ise de yapılan taramada 16 sı hâlen hasta ve 4 tanesi nekahatta olan 20 insan tespit edilmiştir. Bunlardan bazılarının müşahadelerini kısaca yazıyoruz:

Fatma Kınduracı: Tarlada bureak yolarken birdenbire hastalanmış. Beli, başı ve yanları ağrımış. Çiğrime ile ateşi yükselmiş, üşüme başlamış ve bu sırada bulantı gelmiş, fakat kusmamış. Yatmak zorunda kalmış.

Göz kökleri ağrımağa ve güne bakınca kamaşma olmağa başlamış. Göğsünün her iki tarafına sancı da gelmiş.

Ağız temiz kalmış, dili hafif pash imiş. Dudaklarında kirlenme, çatlama olmamış. Hastalık ilerledikçe kusmalar da olmuş. İshal olmamış.

Ateşi 17 gün sürmüş, atada terle düşer gene yükselirmiş, işte o zaman çok fena oluyormuş. On gündür bolca terliyormuş. Bu suretle ateşi yüксеle düşe zail olmuş. Ateş sırasında biraz dalgınlık olmuş, fakat gene herkesi tanıyormuş.

Hastalığının beşinci günü bütün vücudünü penibe lekeler kaplamış, tıpkı kızamık lekelerine benziyormuş. On günden fazla süren bu lekeler kol, bacak, sırt, göğüs ve karnını kaplamış.

Muayene: Hâlen ateşi yok, nabız 70, dil temiz, ağız temiz. Yüz tabii, genel durumunda düşüklük yok.

Bütün vücudunda tifüs lekeleri bakıcılerini andıran esmer, morumtrak lekeler var. Kol, bacak, göğüs ve sırtta bu lekeler pek mebzul olarak bulunuyor. Hastanın derisi de soyulmaktadır (desquamatio laminacea).

Akciğerler tabii, dalak büyük değil.

Fatma Çöl: Fatma Kınduracı'da dört gün sonra hastalanmış. Tarlada baş, bel ve yan ağrısı, bulantı başlamış, ateş gelmiş, yatmak zorunda kalmış. Ateş öğleden sonra artıp gece yarısına kadar sürüyormuş. Sabahları çok ferahliyormuş. Hastalığın başındanberi testiden su dökülür gibi terliyormuş. Hâlâ da terliyormuş, göğsüne batağan girmiş (biçak sapları gibi sancı). Öksürüyormuş, fakat balgam çıkarmamış.

Ağız temiz kalmış, hiç kirlenmemiş, çatlamanmış. İştahası derhal kesilmiş, çok bulantı ve kusma olmuş. Vücudunda hiç leke çıkmamış.

Kinin iğnesi yapılmış, atebrin, sülfanit, öksürük hapları kullanmış hiç fayda görmemiş.

Muayene: Hasta hâlen çok terli, yüzü boncuk boncuk ter içinde, ateş 38 derece, nabız 120, vücudunda lekeler görülmedi. Akciğerlerde dikkati çeken birşey yok. Dalak büyük değil. Ateş inip çıkarak 20 gündür devam ediyor.

Halit Köse: 10 gündür hastaymış. Harmanda iken vücudü kırılmıya başlamış ve güneşte yatmak istemiş. Çiğirmelerle ateşi derhal yükselmiş

Eve gelip yatmış. Baş ağrısı, bel oynak ve bilhassa diz ağrıları çokmuş. Öğleden sonraları ateşi düşerek rahatlıyormuş. Fakat o zaman da bolca terliyormuş. Hastalığın ilk gününden itibaren yiyesi kesilmiş.

Kuru kuru öksürüyor, sabahları balgam çıkarıyormuş. Balgamda kan görmemiş. Göğüs ağrısı olmamış. Göz kökü ağrısı, fotofobi yokmuş.

Gözüne hayal geliyor, korkuyormuş. Sayıklama oluyormuş.

Muayene: Ateşi 38.5°, nabız 120, dolgun, dikrotizm yok.

Yüz ve vücudu çok terli, çehresi soluk. Hasta kendisine sorulara iyi cevap veriyor, şuurda bir şey yok.

Ağız temiz, dil hafif paslı, çıkarınca titriyor. (bütün hastalarda böyle). Vücudünde herhangi bir leke yok. Sirtında çekilen kupaların izleri var. Akciğerler tabii, dalak büyük değil.

Diğer hastaların klinik tabloları çizelgede özetlenmiştir, hemen hepsi birbirine benzemektedir.

Köyde hastalığın fazlalığı dikkati çektiğinden Aksaray Hükümet tabibi gelerek gördüğü birkaç hastayı tifo kabul edip bütün köye tifo aşısı tatbik etmiştir.

Bütün bu hastaların başlıca klinik arazi aşağıdaki noktalarda özetlenebilir:

1 — Hastalık hepsinde anı olarak gelen bel, baş, oynak, diz ağrıları ile başlamış ve bunu hemen yükselen ateş takip etmiştir.

2 — Vak'aların bir ikisi hariç, ekserisinde titreme olmamıştır. Ateş hepsinde çığırma ile yükselmiştir.

3 — Ateşin seyri terleme ile müterafaktır.

4 — Bütün hastalar bol terlemeden, iki hasta ise testiden su bogaltır gibi diye tarif ettikleri bol terlemeden şikâyet etmişlerdir.

5 — Üç vak'a hariç diğerlerinde şuur ziyası olmamıştır. Bu üç vak'ada da tam mânâsıyla dalgalılık olmamıştır.

6 — Hastaların hepsinde dil orta derecede paslı idi ve tífüste olduğu gibi dil çıkarıldığı zaman titriyordu. Hiçbir vak'ada ağızın ve dudakların kirlendiği ve çatladığı tespit edilememiştir.

7 — İştahasızlık en belli başlı arazi teşkil etmekte olup ateşin düşmesi ile hemen avdet etmekte idi.

8 — Solunum aygıtı arazi vak'aların % 50 sinde tespit edilmiş, % 50 sinde ise bulunmamıştır. Yalnız vak'aların ekserisinde sırta kupa çekilmekle hasıl olan izler mevcuttu. Bazıları hastalığın zatürrie sanılarak bu yüzden kupa çekildiği ifade edilmiştir. Bir vak'a ağır pleuritis teşekkül etmiş olduğundan soufflé bronchitique bariz olarak duyulmakta idi.

9 — Ateş hastaların hepsinde bol ter ile sona ererek hastalar birdenbire kendilerini iyi hissederek kalkmalarına ve bu sebeble bazı vak'alarda

nüksə səbəp olmuşdur. Nüks nisbəti % 25 i bulmuşdur.

10 — Çə vak'ada deride leke, bir kaç vak'ada deri soyulması görülmüşdür.

Laburatuvar Bulguları

Yukarıdaki araz umumi bir intan manzarası vermekte, bir kaç vak'a hariç, solunum aygıtı arazı ya hiç bulunmamakta veya pek az bulunmakta idi. Bu bakımdan hiç bir laburatuvar muayenesi inkârına malik olmayan kimsə kesin bir teshisə varmaktan uzak kalabilirdi. Nitekim Aksaray hastahanesinde yatmakta olan bir vak'ada (Vak' a18) bir türlü kesin bir teshisə virlanamışdır. Hastalığın seyri pnömoniden ayrılmış, nabızın tam bir bradikardi göstermemesi, dikrotizm bulunmaması, ağzın temiz olması, hiç tache rosée çıkmaması, suurun ziyasə ngramaması, hastanın mütemadiyen terlemesi, Widal teamülünün önce menfi ve bilâhare yaptırılan teamülün 1/50 bulunması, buna karşı Q fever kompleman birleşmesi deneyi önce menfi iken ikinci Widal deneyi sırasında bu deneyin 1/320 — — — olması, ve evvelce gönderilen kanun kobaya inokülasyonunun müspet sonuç vermesi ile Q fever teshisi konulmuşdur.

Bütün hastalarda Widal deneyi yapıldığı gibi, kontrol olarak da hastaların muhitindeki suğ teması olan kimselerden de beş kişiden kan alınmışdır. Aynı zamanda atesi olan yedi hastada da tifo bakımından hemokültür de yapılmışdır. Neticelei çizelgele gösterilmişdir. I ve II sayılı vak'alarda Widal deneyi 1/400 gibi yüksek titrede müspet bulunmuşdur. Bu arada atesiz, normal kimselerden alınan altı kandan bir kısmında da bu deney müsbet sonuçlar vermişdir, Vak'a 6 nın annesinde paratifo A 1 100, Çöl ailesinden bir kiside Gaertner 1/100) müspet olarak sonuç vermişdir. Bu şahısların hiç birisi yakınlarda hastalanmamışlar, fakat cahil kimseler olduklarından geçmişteki hastalıkları hakkında da iyi bir bilgi verememişlerdir.

Çizelgedeki araz inelenecək olursa I ve II sayılı hastalarını da araz itibariyle diğerlerinden pek farklı olmadıkları meydana çıkar. Bundan başka II sayılı hastada aynı zamanda Q humması kompleman birleşmesi deneyi de 1/320 (daha fazla ileyitilmemistir) müspettir. Hastalar öz geçmişleri hakkında kesin bilgi vermediklerinden ve evvelce Q humması veya tifo geçirip geçirmedikleri bilinmediğinden, müspet çıkan teamüllerden hangisinin anamnestik teamül olabileceği kesin olarak söylenemez. Belki de mikst bir intan bahse konudur. Bundan başka elimize geçen literatürde Q fever kompleman birleşmesi deneyinin başka bir intan sırasında bu kadar yüksek bir titre ile anamnestik teamül verebileceğine dair bir kayda tsadüf edilememişdir.

Kompleman birleşmesi deneyi on vak'ada 1/20 ile 1/320 arasında de-

zişmek üzere müspet sonuçlar vermiştir. Evvelce gönderilen kanlar da dahil olmak üzere beş vak'ada da hayvana inokülasyonlar kesin olarak müspet sonuç vermiştir. Vak'aların ekserisinde, kanlar hastalığın 20 inci gününden sonra alındığı halde, Widal deneyi menfi sonuç vermiştir. Kontrol olarak sağlam kimselerden alınan altı kan nümunesinde yapılan Q fever kompleman birleşmesi deneyi ikisinde 1/20 müsbet çıkmış, diğerlerinde menfi bulunmuştur.

Vak'aların hiç birisinde Weil-Felix deneyi müspet bulunmamıştır. Bilhassa tifus ekzantelerini andırarak kuvvette lekeler çıkararak ve nekahat devrinde kan alınan hastada da bu deneyin menfi olması şayanı dikkattir. Zira Q humması etmeni riketsiya olduğu halde bu hastalığın klasik tarifinde ekzantem yoktur. Fakat ilk olarak İsviçre'deki bir salgında Gsell tarafından geçici ekzantemler müşahade edilmiştir. İkinci olarak da İzmir'de Dr. Lütfi Serinken tarafından tifüse benzer lekeleri olan bir vak'a yayınlanmıştır. Bu vak'adan izole edilen riketsiya Burneti suşu (kütüğü) hâlen Amerika Kayalık Dağlar Humması Laboratuvarında R. R. Parker tarafından da idame edilmektedir. Bu vak'a çok ağır bir intan tablosu göstermekte imiş ve Bayındır Hükümet tabibi tarafından lekeli humma teşhisi ile hastahaneye yatırılmış olduğu yazılmıştır.

Bütün öyienenleri özetleyecek olursak bu köydeki salgın Q hummasının umumî intan şeklidir. Akciğerlere ait araz hâkim durumda değildir. Köydeki vak'alardan dördü ile Dr. Suavi Arkayın da akciğer arazi hâkim şekil almış, diğerlerinde bu araz silik halde bulunmuştur.

Epidemiyoloji :

Hastalar köyün muhtelif yerlerinde, birbirlerine yakın veya uzak, birbirleri ile ilgili veya ilgisiz evlerde, dağınık bir halde idi. Aynı ev içerisindeki fertlerden bir kısmı hastalanmış ve bir kısmı ise hastalanmamıştır. Çizelgede vak'aların birbirleri ile akrabalıkları gösterilmiştir. Köyün müştereken kullandığı çeşmeye su Ekecek dağından künkler ile gelmektedir. Bir su intanı olabileceğine dair delillerimiz yoktur. Salgın az çok infilâki karakterde olmakla beraber, mayıs ayından başlayarak, daha çok haziran ayında olmak üzere, temmuz ayına kadar devam etmiş, ağustos ayı başında da iki vak'a zuhur etmiştir.

Kuluçka devri başlangıcı, koyunların kırkım devri ile tarlada burçak yolma zamanlarına rastlamaktadır. Bu mevsimde köyde sebzeler henüz yetişmemiş durumdadır. Dikkate şayan olan nokta ilk hastalananların kadınlar olmasıdır. Bunların koyunlarla teması fazla olduğu gibi yün işleri ile de meşgul olduklarını kaydetmeliyiz. Mamafih bilâhara çıkan vak'alar arasında erkekler de vardır.

Hastalıkların başlangıçları arasında 15 - 20 gün fark olan intan hal-kalarını üçe çıkarmak mümkündür. Bu bize temas intanını telkin ederse

de köyün sıhhi şartları o kadar bozuktur ki, bu hususu teyid edecek delillere sahip değiliz. Keza köye hasta bir kimsenin geldiği, veya hariçten gelip kısa zamanda hastalanmış bir kimse de tespit edilememiştir. Mameh köylülerin Aksaray ile temasları fazladır.

Köylülerin yattığı yer ile yünlerin depo edildiği oda arasında daima açık duran kapaların bulunması, hastalık başlangıçlarının koyun kırkım zamanına rastlaması bizi yünlerden şüpheye sevk etmiştir.

Köy odalarında elektrik feneri yardımı ile dikkatle hasere aranmış fakat bir şey bulunamamıştır. Hastalarda pire ısırtığı lekeleri çok ise de karakteristik ve izi devamlı olan kene ısırıklarına tesadüf edilmediği gibi, iyice sorulmasına rağmen kene ısırığı tarif etmemişlerdir. Verdikleri ifade keneleri (*Ornithodoros Lahorensis* tipi kenelere kene, *Ixodide* nifından olanlara farsak diyorlar) iyi tanıdıklarını ve bunların ısırmasının zehirlenmeye ve hattâ ölüme sebep olacak derecede vahim olduğunu hiç olmazsa bulanı ve kusmalar tevlit ettiğini, bu itibarla farkına mamasına imkân olmadığını bildirmişlerdir. Saçları uzun olan kaşları bite karşı D.D.T. kullanmakta idiler. Çamaşırların koltuk altına ve göğüs isabet eden kısımlarına (Parazitöl) D.D.T. sürmekte oldukları da hemen yok gibi idi.

Bir kaç türlü hasere toplanmıştır. *Ornithodoros Lahorensis* nelerin erkek ve dişileri, *Ixodide* sınıfı kenelerin erkek ve dişileri denilene *melophagu ovis* adlı koyun haşereleri, burçak bitleri ve diğer bitleri.

Gerek *O. Lahorensis* tipli kenelerin ve gerekse yavısı tâbir edilen *M. Ovis* adlı haşerelerin kısa bir müddet alkole batınılarak steril kum ile havanda ezmek suretile tuzlu su içinde yapılan emülsiyonları zerk edilen kobyalarda termik reaksiyon hasil olmuştur. Otopside splenomegali, perisplenit tespit edilmiş ise de yapılan preparatlarda riketsiya tespit edilememiştir. Bu hususa ait araştırmalar devam ettiğinden ayrıca bildirilecektir. Yalnız burada, *O. lahorensis* kenelerine laboratuvarımızda enfekte kobyalar emdirildikten sonra R.R. Parker'e yerli suslar bu keneler ile de gönderilmiş, bunlardan Ankara ve İzmir suslarının izole edilebildiği muameleyh tarafından mektupla bildirilmiştir. Bu da, memleketimizdeki bu cins kenelerde R. Burnetinin en az bir ay yaşayabildiğini göstermektedir. Nekahatta olan kenelerde Fas susu ile yapılacak karışık bağışıklık (*Cross immunity*) deneyleri sonucu durum aydınlanacaktır. Öyle görülüyor ki, yünlerdeki kene disküsü veya yavısı disküsü tozları salgında etmemdir. Kenelerin ısırması ile intan bu salgında bahse konu olamaz.

OZETI

1 — Aksaray Hastahanesi tabiplerinden Dr. Suavi Arkayın Q humması geçirmiş, klinik ve radyolojik bulguları laboratuvar muayeneleri teyid etmiştir.

2 — Ozanek köyünde çıkan salgın hastalık incelenmiştir. Bunlardan hayvana inokülasyon ve kompleman birleşmesi deneyleri müspet sonuç vermiştir. Bu suretle Q humması oldukları gösterilmiştir.

3 — Elde seyyar Röntgen cihazı bulunmadığından radyolojik muayene yapılamamıştır.

4 — Bu hastalardan üç tanesinde oldukça yüksek titrede Tifo aglütinimleri tespit edilmiştir. Mevcut, iki hastalığa ait antikorların faal olan hastalıktan hangisine ait olduğu tespit edilememiştir. Anamnestik teamülün tifoya ait olması daha ziyade muhtemeldir; belkide mikst bir intan bahse konudur.

5 — Hastalarda kene ısırığına tesadüf edilememiştir. Bu yolla bir intan bahse konu olamamaktadır. Mamafih literatürde (4) bu şekilde intan yazılmıştır.

6 — Hastalığın alınma tarihleri koyunların kurkım zamanına rastlamaktadır. Bu suretle yünlerdeki enfekte dışkı tozlarını itham etmek akla yakın gelmektedir.

7 — *Ornithodous Lahorensis* keneleri ve *Melophagum Ovis* (yavru) haşereleri emülsiyonları zerk edilen kobaylarda tipik termik reaksiyon husulu intan kaynağı olarak bu hayvanlardan şüphe ettirmektedir. Kesin sonuçlar müspet ve menfi olarak bilâhare başka bir yazı ile bildirilecektir.

Bu salgındaki araştırmalarımızda amil olan ve bu husustaki yardımlarını esirgemeyen Dr. Suavi Arkayın'a, Widal deneylerini yapan Bakteri-yoloji Laboratuvarı müdürlüğüne, hayvan deneylerini ve kompleman birleşmesi deneylerini yapmaktaki başlıca amil olan laborantinim En. Muzaffer Baban'a burada teşekkürlerimi bildirmeği borç sayarım.

LİTERATÜR

1 — Gsell; Schweiz. Med. Wochenschr. Şubat 1948.

2 — Lütfi Serinkan; Acta Medica (Tıp Hareketleri), sayı, 1948.

3 — S. Payzın, S.B. Golem, Türk Hij. Tec. Bij. Mec. Sı: I 948, 8, I. 148.

4 — E. Klund; R.R. Parker; D. Lackman; Pubb: Heal. Reg. 62: 26, 1413: 1947.

Q FEVER EPIDEMIC IN OZANCIK VILLAGE.

Dr. Sabahattin PAYZIN

Dr. S. Arkayın was admitted to "Ankara Nümune Hospital" complaining of fever, anorexia, pain in his chest and perspiration. He was suspected of having pulmonary tuberculosis. But examinations made in the hospital were not confirmatory. Complement fixation test for Q fever was positive (more than 1/320). The patient made a quick recovery and told that he had seen several similar cases in the town where he was practicing. He said that first and severe case, who treated with sulfonamide and penicillin, was a woman. These drugs were given without success and she left the hospital and died from collapse during ambulance to her village Ozancık. Her citrated blood, during the first week of disease was sent to our laboratory and we succeeded to isolate the virus, the first strain of R. Burneti Aksaray, which have sent previously R.R. Parker. So I was sent to Ozancık (Turkish village near Aksaray, Middle Anadolu) to investigate the situation.

On my arrival to the village I was shown 20 patients some of whom were recovered. One of them had eruptions like those seen in typhus fever. Two others had some red spots in hands, backs and legs. I think that this is the third occasion for exanthema of Q fever (Gsell 1948, L. Serinken 1948).

Symptomatology is summarized in the table.

I was told that the disease had an abrupt beginning with back ache and pain in the joints, nausea and abundant perspiration. Fever was not continuous. Photophobia was seen in two cases and in some, there was exfoliation like in scarlet fever. Signs of pneumonia were very slight and only in one there was pleuritis. Anorexia and sweatings were the main complaints. The disease gave a picture of sepsis rather than an atypical pneumonia.

Laboratory findings :

In all, OX 19 agglutination was negative, in two widal was found to be 1/400 positive. Others are seen in the table. Blood samples taken from 6 normal persons living in the vicinity of the patients were examined for typhoid. One of them gave a titer of 1/100 for P.T.B. and another one gave a titer of 1/100 for Gaertner and the other 1/100 for P.T.A. and B. This proves that people living in that village had different Salmonelle infections

before (they were not vaccinated). In no cases we could obtain a perfect case history. All the sera were collected ten to thirty five days later from onset of disease. Mixed infection or anamnetic reactions may be possible in our three cases which reaction were positive. But no typical typhoid symptoms were observed.

Epidemiology :

The village was a population of 800. Sanitary conditions was very poor. Stables and barns are in communication with rooms where peasants live.

No patient had tick bites and they were not lausy. We gathered *Melophagum ovis* from wools in the barns.

Ticks which are found in our country contain *R. Burneti* as long as one month after sucking the blood of infected guinea-pigs.

R.R. Parker at Rocky Mountain Fever Laboratory had succeeded in isolating living *R. Burneti* from infected ticks which had been sent to him by us. So males and females of two different ticks (*O. Lahorensis* and *Ixodidae*) found in barns and stables of the village were collected. We suspected the wool which was soiled with stool of ticks of being the source of infection. This dirty wool with stool and *R. Burneti*, was taken to houses where its dust could easily be inhaled. Ticks of Genus *Ixodidae* injected to guinea-pigs did not cause a thermic reaction as for *O. Lahorensis* inoculated to guinea-pigs resulted in elevation of temperature, splenomegaly and perisplenitis. But no *Rickettsia* was isolated from the spleen or skin lesions.

On cross immunity test, carried out with Ankara and Maroc strains, on convalescing guinea-pigs no complete immunity was obtained, while there was a thermic reaction although it was less than in controls.

So our conclusion is :

a) Ticks which are naturally infected could not give a complete immunity to guinea-pigs.

b) Of these thermic reactions were the result of other unknown factors which we could not control (thermic reaction started three days after the inoculation).

c) Of the agent of infection did not give immunity. Against Maroc or Ankara strains.

Melophagum ovis inoculated to guinea-pigs gave the same results as did *O. Lahorensis*. Our studies are still going on.

FAS, ANKARA, İZMİR ÇİKAĞLI Q HUMMASI SUŞLARI İLE BAĞIŞIKLIK DENEYLERİ

Dr. Sabahattin PAYZIN
Kontrol Şubesi Uzmanı

Laboratuvarımızda yapılan araştırmalar sırasında muhtelif memleketlerden gönderilen hasta kanlarından müteaddit *Rickettsia Burnetti* suşları tecrit edilmiştir. Bunların özellikleri incelenmek üzere Kayalık Dağlar Humması Laboratuvarı müdürü R.R. Parker'e ve Cazablanca Pasteur Enstitüsü müdürü Prof. George Blanc'a vakumda kurutulmuş olarak ve aynı zamanda enfekte kobay kanı emdirilmiş kenciler içinde yollanmıştır. R.R. Parker'den aldığımız mektupta gerek kuru haldeki ve gerekse kenelelerdeki suşların kobaylara nakil ve idame edildiği bildirilmektedir.

Mukavemetleri bakımından buzlukta saklanan enfekte dalakların enfeksiyozitelerini 15 gün muhafaza ettiklerini, 20 inci gün ise artık intan yapamadıklarını tesbit etmiş bulunuyoruz. *Rickettsia Prowazeki* için kullandığımız usulle ve fakat süt ilâvesiyle vakumda kurutulmuş yumurta kültürü (metod için bakınız; S. Payzin 1944) ise virülansının 4 ay muhafaza etmiştir. Karşıt bağışıklık deneylerinde kullandığımız gerek Fas, gerekse Ankara suşları bu suretle kuru halde 4 ay saklanan suşların kobaylara adaptasyonu ile elde edilmiştir.

Laboratuvarımızda *Rickettsia Burnetti* olduğu kesin olarak tesbit edilen suşlar diğer kobaylara herhangi bir şekilde bulaşması ihtimaline binaen derhal ortadan kaldırılmaktadır. Bu sebeple böyle bir ihtimali önlemek maksadıyla aşağıdaki deneyleri tifüs laboratuvarında yaptık. Laboratuvar şefi Dr. Muhtar Derman'a bu müsaadeyi verdiklerinden dolayı teşekkür ederim.

Deneylerde Ankara I, Ankara II, İzmir IV ve İzmir X ve Fas suşları kullanılmıştır:

a — Normal kobaylar — İkişer kobay Fas ve Ankara suşlarıyla enfekte edilmiş, üç gün sonra ateşleri 41 dereceun üstüne çıkarak bu halleri beş gün devam etmiş; Fas suşuyla enfekte olanlardan birisi nutad şekilde beşinci günü ölmüştür. Ankara suşu kobaylar için öldürücü olmadığından ölüm kaydedilmemiştir.

b — Kurutulmuş enfekte dalak zerkesilen kobaylar — Kurutma iyi yapılmadığından kobaylarda termik reaksiyon husule gelmemiştir. 15 gün sonra Fas suşuyla enfekte edilmişler ve tipik hararet trasesi husule gel-

miştir. Mevcut ölü Rickettsialar kobayları immünize etmeğe kâfi gelmemiştir.

c — 3 cc. normal kobay kanı zerke edilen ve termik reaksiyon husule gelmeyen kobaylar 15 gün sonra Fas suşuyla enfekte edilmişlerdir. Tipik hararet trasesi elde edilmiştir.

ç — Ankara'dan a tipik pnömoni hastalarına ait kan zerke edilen iki kobay 15 gün sonra Fas suşuyla enfekte edilmiş tipik termik reaksiyon husule gelmiştir.

d — İzmir'den 3, Aksaray'dan 4 hastaya ait kan zerke edilen ve bazılarında kanın imtisasıyla husule gelen hararete attettiğimiz atipik trase gösteren kobaylar 15 gün sonra Fas ve Ankara suşları ile enfekte edilmiş ve tipik termik reaksiyon husule gelmiştir.

Bu suretle şüpheli hastalara ait kanların da kobaylarda immünite temin etmediği tesbit edilmiştir.

Bundan sonra kendi suşlarımızla enfekte ettiğimiz kobaylarda birbirlerine karşı bağışıklık bulunup bulunmadığı araştırılmıştır. Bu kobaylar iki gurup teşkil etmekte, birinci gurupta tipik hararet trasesi husule gelenler bulunmaktaydı. Deneylerin özetleri tabloda gösterilmiştir. Karşıt bağışıklık deneyleri şu sonuçları vermiştir:

a — Ankara I suşuyla enfekte edilip nekahatta olan bir kobay Fas suşuyla yeniden enfekte edilmiş hiç ateş yükselmesi olmayarak tam muafiyet göstermiştir.

b — Ankara II suşuyla enfekte edilmiş 3 kobay aynı şekilde Fas suşuyla enfekte edilmiş ve aynı sonucu vermiştir.

c — İzmir IV suşuyla enfekte edilen 2 kobay Fas suşuyla enfekte edilmiş ve tam muafiyet göstermişlerdir.

ç — İzmir IX suşu (Safiye adlı hastadan) ile enfekte edilen ve nekahatta olan 3 kobay Ankara I suşuyla enfekte edilmiş ve bu suşa karşı da bağışık oldukları tesbit edilmiştir.

d — İzmir IV suşuyla enfekte edilen I kobay Ankara suşuyla enfekte edilmiş, bu da o suşa karşı bağışıklık göstermiştir.

Fas suşuyla enfekte edilip ölmeyen ve nekahatta olan 4 kobay muhtelif zamanlar sonunda Ankara suşuyla enfekte edilmiş ve tam muafiyet göstermişlerdir.

Atipik termik reaksiyon göstermiş olan ve bazılarında hasta kobay dalığı, bazılarında ise hasta insan kanı zerke edilmiş kobaylardan 5 tanesinde abortif seyreden bir lutan düşünülmüş ve bunlarda Fas ve Ankara suşlarıyla enfekte edilmişlerdir. Termik reaksiyon hasıl olmaması düşüncemizin haklı olduğunu göstermiştir.

Bütün bu deneylerde enfeksiyon için 1/10 dalak sübyesi, periton içine zerkedilmiştir. 3 gün sonra ateş yükselmekte ve 5 gün devam etmekteydi.

Görülüyor ki Fas'da kenelerden tecrit edilen (halen orada insanlarda Q humması tesbit edilmemiştir (Georges Blanc 1947) Fas suşu memleketimizdeki suşlara karşı bağışıklık temin ettiği gibi bilmukabele bizim de İzmir ve Ankara'daki hastalardan tecrit ettiğimiz muhtelif suşlarımız ise Fas suşuna karşı tam bir bağışıklık temin etmektedirler.

Literatür :

Carl M. Eklund; R. R. Parker; D. B. Lackmann: Public Health reports 1947, 62, 39.

R. R. Parker : Şahsi mektup 1948.

G. Blanc, Martin, Maurice; C. R. de l'Academie des Sciences 224, P. 673, 1947.

S. Payzın, Türk Hijyen ve Tecrübi Biyoloji mecmuası cilt 4.

S. Peyzın. S. B. Golen : Türk Hijyen ve Tecrübi Biyoloji Mecmuası 1948, 8, 129.

Q fever susları ile karşıt bağışıklık deneyleri: Cross immunity tests

	Kobaylara ile çalışılan susların isimleri Names of strains which previously in culture	Kobay sayıları Numbers of rabbits	Tartışma grubu Challenge group	Termik sonuç Result
Normal Kontrol Grupü (Control)	Normal kobayların Normal sığırtma Normal rabbits	2	Fas - Mersin	+
	Normal sığırtmaların Normal kobayları Normal rabbits	2	" "	+
	Erken karantina evrelerinde kobay dışkıları Early convalescent material of patients	3	Fas - Mersin	—
	Normal kobayların Normal sığırtmaların Normal rabbits	2	Fas - Mersin	—
	Az önce ameliyat olmuş kobayların Patient blood with anaemia typical pneumonia	2	Fas - Mersin	—
	Q hastalığı geçiren kobayların kanı Blood of convalescent	1-2	Fas - Mersin	—
Q fever suspecte edilmiş kobayların kanı Blood from Akasary and others	2-3	Fas - Mersin	—	
Asıl deney - Main Experiment	Ankara I strain of R. Burneti	3	Fas - Mersin	—
	Ankara II strain of R. Burneti	2	Fas - Mersin	—
	Batı I strain of R. Burneti	2	Ankara I	—
	Batı IX strain of R. Burneti	2	Ankara I	—
	Batı IV strain of R. Burneti	3	Ankara I	—
	Fas - Mersin strain of R. Burneti	4	Ankara I	—
	Akarsu bulağı geçiren kobayların Culture of convalescent non diagnostic infection	3	Fas - Ankara I	—

- 1) Termik sığırtma sonucu - (+) sonuç
2) Termik reaksiyon - (-) bulunur

CROSS IMMUNITY EXPERIMENTS WITH ORIGINAL MAROC, ANKARA, IZMIR Q FEVER STRAINS.

Dr. Sabahattin PAYZIN
From the Biological Control
Department,
R. Saydara Institute of Hygiene

We previously showed that Q fever is an endemic disease in Turkey (S. Payzin, S. B. Golem 1948). We have succeeded to isolate many strains of *Rickettsia Burneti* in different parts of this country. We have sent some of them to R. R. Parker, The Director of Rocky Mountain Laboratory and G. Blanc, the director of l'Institute Pasteur de Casablanca. Strains have been sent in desiccated form or in ticks sucked infected guineapig blood (*Ornithodoros Lahorensis*). R.R. Parker, reported that he succeeded to isolate the strains from infected ticks.

Our subject of investigation was the relations between our strains of Q fever and Maroc strain which was isolated from naturally infected ticks (*Hyalomma*) by G. Blanc in Maroc.

All the experiments were performed in the laboratory of Cox typhus vaccine, since we do not, keep the established Q fever strains in our laboratory in fear of an accidental contamination (+).

We keep Q fever strains in desiccated form like typhus exanthematicus strain (s. Payzin 1944). Strains, tested four month later, were still alived. We have used this dried egg cultures in challenge after guinea-pig adaptation.

Results are summarised in the table in Turkish text. Different controls were performed. Many guineapigs were inoculated intraperitoneally with patient blood from different parts of this country and then these pigs were reinoculated with different *R. Burneti* strains per via intraperitoneum. All guineapigs developed typical pyrexia. Normal guineapigs were also used as control.

Six guineapigs, in convalescens after infection of Ankara I and Ankara II strains were reinfected with Maroc strain and no pyretic reaction was observed.

(+) Thanks to Dr. Mohtar Darman for his permission to make our experiments in his laboratory.

Guineapigs, infected with Izmir (Smyrna) strains IX. and IV, were reinfected with Ankara I strain and no pyretic reaction was obtained.

Some guineapigs developed atypical pyrexia which would be abortive infection. Five suspected guineapigs like these, which previously suspected patient blood or infected guineapig blood have been inoculated, reinfected with Ankara I strain but temperatures persisted normal.

In all callange controls, 1/10 guineapig spleen suspensions were used as inoculum, per via intraperitoneum.

It was observed that a tick strain of *R. Burueti* could stimulate an immunity in guineapigs against the strains isolated from different parts of Turkey and vis versa.

Literature

Please see to Turkish text;

HAMURLU YIYECEK MADDELERİNDEN ÇIKARILAN YAĞIN TETKİK VE EVSAFININ TESBİTİ

İsmail GÜROĞLU
Yüksek Kimya Mühendisi

Saf süt yağı kullanılarak yapılan yumurtalı hamurlu yiyecek maddelerinden çıkarılan yağın tetkikinde yumurta yağının tereyağı endisleri üzerinde yaptığı değişiklikler ve bu değişikliklere göre hamurlu maddelerden çıkarılan yağların cinsinin tayini:

1 — Gerek şekerli (baklava, tulumba tatlısı ve emsali hamur tatlıları) gerekse şekerli (muhtelif börek neveleri) hamur işlerinde san'atı (cabı olarak sayımı dikkat miktarda yumurta kullanılmakta olup, baklava nevelerinde vasatı olarak bir kilo una 500 - 700 gr. süt yağı, 6 - 8 yumurta, kızartılarak hazırlanan tatlı nevelerinde bir kilo una vasatı olarak 600 - 750 gr. yağ, 20 adet yumurta ve börek nevelerinde bir kilo una 400 gr. yağ, 4 - 5 adet yumurta konulmaktadır. Bu nisbetleri nazarı itibare alarak yapılmış olan tecrübelerde safiyeti tahkik ve vasıfları tesbit edilmiş olan muhtelif süt yağları ile yine memleket yumurtalarından çıkarılan yumurta yağının tahlil sonuçları aşağıya yazılmıştır :

	Diyarbakır yağı	Karın yağı	Trabzon yağı	Şehirden alınan tuzsuz tereyağı
İnkisar derecesi + 40 (Zeis bütirerefrak tometresle) :	42,4	42	42	41,2
Tasabbun derecesi :	226,8	226,5	228	225,5
Münhal ve tayyar şahmi hamızat derecesi (Lefman usufile) :	28,62	29,15	28,22	28,80
Gayri münhal ve tayyar şahmi hamızat derecesi :	4,5	3,5	3,2	3,8
İyot endisi :	32,80	36,2	35,5	32,5
Asit bütirik % :	18,5	19,8	18,8	19,2
Kollestrin % gr. :	0,084	0,082	0,085	0,082

2 — Yumurta üzerinde yapılan tetkik sonuçları :

Yumurtanın ağırlığı yumurtlayan tavuğun cinsine, beslenme tarzına göre 40-65 gr. arasında ve ortalama olarak 57 gr. dir. Yumurtanın vasatı olarak % 12 sini kabuk kısmı, yüzde 58 mi beyaz kısmı ve yüzde 30 unu

da sarı kısım teşkil eder. Bu suretle bir yumurtanın muhtevisi sarı ve beyaz kısım tutarı ortalama olarak 50 gr. dir.

Königs ve Beythien'e göre yumurtanın ortalama azerkibi aşağıda gösterilmiştir :

% Su	: 73,7
% Azotlu maddeler	: 12,6
% Yağ	: 12
% Azotlu olmayan diğer maddeler	: 0,67
% Madeni maddeler (kül)	: 1,03
Yumurta yağının tahlil sonuçları :	
% Sabunlaşmayan maddeler	: 3,5 - 5,1
% Kollastrin	: 3 - 4,5
İnkisar derecesi +40	: 55 - 65
Tasabbun derecesi	: 181 - 191
lyot endisi	: 64 - 82

5 gruba ayrılarak 100 adet yumurta üzerinde yaptığım tahlil sonuçları:

	1	2	3	4	5	Vasatı
Bir yumurtanın ağırlığı	57,3	59,1	56,5	58,2	59,9	58,2
Bir yumurtanın muhtevisi	51,6	52,3	51,2	51,5	52,4	51,8
% Su miktarı	73,4	76,5	76,8	76,2	77,1	75,8
% Azotlu maddeler	13,5	13,4	13,3	13,2	14,1	13,5
% Azotlu olmayan diğer maddeler	0,98	0,87	0,76	0,99	1	0,98
% yağ	8,59	8,40	8,57	8,7	8,35	8,47
% madeni maddeler (kül)	1	1,2	1,1	1	1,2	1,1

Yumurta yağı üzerindeki tetkikata gelince (5 grup üzerinde) :

	1	2	3	4	5	Vasatı
% sabunlaşmayan maddeler gr.	5,8	5,8	5,92	5,95	5,83	5,8
% kollastrin gr.	5,3	5,28	5,4	5,42	5,35	5,3
İnkisar derecesi +40 de	58,3	59,5	63,2	62,8	58,2	60,4
Sabunlaşma derecesi	194,9	198,4	197,1	198,5	198,1	197,2
lyot endisi	71,8	68,8	69,3	71,5	72,6	70,8

Tetkikimize mevzu teşkil eden şekerli ve şekersiz hamur işlerinin imal tarzında kullanılan yağ ve yumurta miktarı hakkında muhtelif amiller nezdinde yaptığım incelemeleri şu şekilde toplayabiliriz :

Muhtelif böreklerde :

Bir kilo una 400 gr. yağ 4 adet yumurta yani 100 gr. yağ vasatı olarak 4 gr. yumurta yağı karışmaktadır.

Baklava nevilerinde :

Bir kilo una 650 gr. yağ 7 adet yumurta yani % 4 gr. yumurta yağı karıştırmaktadır.

Aşağıdaki nevilere iki tip tatlı misal teşkil eder. Yağ miktarı birbirine yakın isede yumurta miktarı çok farklıdır.

Hurma tatlısı :

Bir kilo una ortalama 600 gr. yağ ve 8 adet yumurta, yani 100 gr. yağ ortalama olarak 5,2 gr. yumurta yağı karışmaktadır.

Tulumba tatlısı :

Bir kilo una 750 gr. yağ ve 20 adet yumurta, yani 100 gr. yağ vasatı olarak 10,4 gr. yumurta yağı karışmaktadır.

Bu tetkikatımızdan aldığımız neticeleri esas tutarak yumurtadan çıkarılan yağ ile elimizde bulunan 4 tip sade yağ ile yaptığımız muhtelif nisbetteki karışıkların tahlil sonuçlarına gelince : Börek tipi hamur işlerinde sade yağ ve yumurta yağı nisbeti (96,2 - 3,8 dir).

	Diyarbakır yağı ile	Kars yağı ile	Trabzon yağı ile	Şehirde alınan tuzsuz tereyağı ile
Inkisar derecesi + 40°	43,1	42,6	42,7	42
Sabunlaşma derecesi	226	224,8	226,5	225,8
Iyot endisi	34,8	38,9	37,8	35,2
% kollostrin mgr.	260	258	262	253

Baklava tipi hamur işlerinde sade yağ ve yumurta yağı nisbeti ortalama, olarak, börekte olduğu gibi (96,2 - 3,8) dir.

	Diyarbakır yağı ile	Kars yağı ile	Trabzon yağı ile	Şehirde alınan tuzsuz tereyağı ile
Inkisar derecesi + 40°	43,1	42,6	42,7	42
Sabunlaşma derecesi	226	224,8	226,5	225,8
Iyot endisi	34,8	38,9	37,8	35,2
% kollostrin mgr.	260	258	262	253

Kızartma tatlı nevilere hurma tatlısında sade yağ ve yumurta yağı nisbeti (94,8 + 5,2) dir.

	Diyarbakır yağı ile	Kars yağı ile	Trabzon yağı ile	Şehirde alınan tuzsuz tereyağı ile
Inkisar derecesi + 40°	43,4	42,8	42,7	42
Sabunlaşma derecesi	224,6	224,2	225,8	223,9
Iyot Endisi	35,7	37,5	37,2	35,2
% kollostrin mgr.	338	341	339	338

Kızartma tatlı nevelerinden çok yumurtalı tatlı tipi olarak tulumba tatlısı ve dilber dudacı gibi tiplerde sade yağı ve yumurta yağı nisbeti (90,6 ± 9,4) dır.

	Diyarbakır yağı ile	Kars yağı ile	Trabzon yağı ile	Şehirlerden alınan tuzsuz tereyağı ile
İnkisar derecesi + 40°	14,7	43,5	42,5	42,5
Sabunlaşma derecesi	221,5	221	224,9	221,9
İyot endisi	39,6	41	39,5	36,8
☉ kollestrin mgr.	700	675	680	650

Netice :

1 — Süt yağına yumurta yağının bu nisbetler dahilinde karışması suretile süt yağı endisleri üzerinde husule gelen değişiklikler küçük olmakla beraber ehemmiyetlidir:

a) İnkisar derecesi en çok yumurta kullanılan tatlı nevinde 2 dereceden fazla bir değişiklik göstermemiştir.

b) Sabunlaşma endisindeki fark pek az olmuştur.

c) İyot endisi sade yağın göstereceği miktarın azamısına yükselmiş veya onu da geçmiştir. Bununla beraber hamur işine konulan yağın içine mayı yağlar da ilâve edilmiş olsaydı sade yağın iyot endisiyle mayı yağların iyot endisleri arasında yumurta yağının iyot endisi bulunması dolayısıyla elde edilen tahlil sonucundan yumurta yağı iyot endisi çıkarıldıktan sonra yağın saf süt yağı olup olmadığı bulunan neticelerin münakaşasıyla ortaya çıkarılabilir.

d) Kollestrin miktarındaki değişiklik kullanılan yumurta adedile artar. İstenilirse hamur işine konulan yumurta miktarını bulmak imkân dahilindedir.

2 — Yapılan tahlil neticelerini ve münakaşaları şu şekilde hulâsa edebiliriz :

Hamurlu yiyecek maddelerinden çıkarılan yağın safiyeti ve hangi neviden bir yağ olduğunun tayin ve tesbitinde inkisar derecesi, sabunlaşma derecesi ve iyot endisini yapmak mutlaka lâzımdır. Çünkü bu endisler yağların içindeki bazı maddelerin tayinine değil kimyevi konstitüsyonlarından çıkan umumî hassalarına istinat etmektedir. Bu gibi hamur işlerine ilâve edilen yumurta ve dolayısıyla yağın endisler üzerine yapacağı tesiri yukarıdaki münakaşalara göre tamamen tesbit imkânı olduğundan yumurtanın hamur işlerine katılması dolayısıyla yalnız bir neticeye varmak ve içerisine konulan yağın evsafını tesbi t edememek zorluğu yoktur.

TÜRKİYE'DE HALK SAĞLIĞI HİZMETİNDE FARMAKOLOJİ (1)

Yazan :

Prof. Dr. Paul PULFWKA

Refil. Saydam Enstitüsü Farmakolo-
ji Şubesi ve Ankara Tıp Fakültesi
Farmakoloji Enstitüsü Direktörü

Çeviren :

Doçent Dr. İzzet KANTEMİR

Tübingen ve Heidelberg Tıp Fakültelerinin, vatandan uzun zaman ayrıldıktan sonra Üniversitelerinde bir kaç konferans vermeliğini hususundaki daveti için Fakültenin bütün uzuvlarına ve Baş Dekana samimi teşekkürlerimi bildiririm. Vaktimin az olmasından dolayı mevzuumu "Türkiyede Halk Sağlığı hizmetinde Farmakoloji" ye ihisar ettireceğim. Döhi Mustafa Kemal Atatürk ve arkadaşlarının Türkiyede Devlet hizmetinde yapmış oldukları reform, Genel sağlığı hususunda da bu memlekette bir değişikliğin ve yeni zamanın başlamasını mucib olmuştur.

Başını Sağlık ve Sosyal Yardım Bakanlığının teşkil ettiği bu günkü Türkiyenin sağlık isleri organizasyonu hakkında 11.2.1942 de E. Gotschlich tarafından Heidelberg ilimler akademisinde tafsilatı ile bildirilmiş ve lütfen farmakolojiden de bahseylemişim. Farmakolojinin devlet sağlık organizasyonuna daimi bir şube olarak sokulması 1934 Kasımında Ankara'da Refik Saydam Merkez Hıfzıssahha Enstitüsünde Sağlık Bakanlığının doğrudan doğruya emrinde bulunan bir farmakoloji şubesinin yapılması ile olmuştur. Bu suretle umumî sağlık işlerinde mevzu bahis olan farmakolojik ve toksikolojik meseleleri tetkik eden ilmi bir merkez kurulmuştur. Teferrüata geçmeden evvel İstanbul Üniversitesinin daha uzun bir zamandanberi bir farmakodinami Enstitüsüne sahip olduğunu bildirmek isterim. Bu Enstitünün Sağlık Bakanlığı ile ilgisi yoktur. Çünkü Türkiyede Üniversiteler otomondurlar. İstanbul Üniversitesi Enstitüsü uzun seneler sabık Cineve Üniversitesi Profesörü ve Fransız ilimler akademisi üyesi Prof. Dr. Akil Mehtar Özden'in idaresi altında bulunmuştur.

(1) Tübingen ve Heidelberg Üniversitelerinin daveti üzerine verilmiş olan konferansların özeti.

Bu gün onun halefi Prof. Dr. Sedat Tavat'tır.

Ankaradaki bizim farmakoloji enstitümüzün tamamen baka bir tekâmül seyri vardır. Evvelce söylenildiği gibi 1935 Kasımında yeni bir şube olarak daha evvelce Kimya, Bakterioloji ve Immunbiyoloji şubelerini haiz olan Refik Saydam Merkez Hıfzıssıhha Enstitüsünde kurulmuştur. Refik Saydam Enstitüsü ismi enstitünün ölmüş olan Bânisî ve uzun seneler Sağlık Bakanı ve sonra Başbakan olan Dr. Refik Saydam'dan gelmektedir.

Refik Saydam'ın Sağlık Bakanı halefleri olarak Bay Dr. Hulusi Alataş, Dr. Sadi Konuk ve Dr. Behçet Uz ve halen de Dr. Kemâlî Bayazit bulunmaktadır.

Refik Saydam Enstitüsünün Direktörü olarak ilk evvelâ Dr. Mustafa Sagun, 1935 - 1940 senelerinde Prof. Dr. E. Gotschlich bundan sonra Prof. Dr. Server Kâmil Tokgöz, Dr. Vefik Vassaf ve Dr. Mahmut Sabit Akalın bulunmuştur.

Refik Saydam Merkez Hıfzıssıhha Enstitüsünün Genel Direktörü halen Dr. Niyazi Erzin'dir.

Farmakoloji subesinin kurulması ile beraber aynı zamanda 1935 Kasımında Türk Sağlık Bakanlığı tarafından bu subenin Direktörü olarak tayin edilerek çalışmaya başladım. İlk ödevim Refik Saydam Enstitüsünün yeni esas binasının bir kısmındaki farmakoloji laboratuvarını kurmak olmuştur. İlmî âletler başlangıçta daha ziyade Almanyadan, İsviçreden tedarik edilmiştir. Harpten sonra müteaddit diğer âletler Amerikadan getirilmiştir.

Bundan başka aynı zamanda yeni olarak başlamış olan Türk mesai arkadaşları da müstakbel vazifeler için hususî olarak tekâmül ettirilmiştir. 1936 senesi içinde şubemizin muayene ve rapor faaliyeti başlamıştır.

Aynı zamanda Bakanlık tarafından hükümet hekimleri okulunda farmakoloji ve toksikoloji dersleri verilmesine memur edildim.

Uzun zamandanberi tesisi plânlaşmış olan Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi harp şeraitinden dolayı, harp sonuna kadar bir kaç sene gecikmiştir. Sonra 1946 da yeni Tıp Fakültesinin farmakoloji kürsüsü için tayin edildim. Sağlık Bakanlığının arzusu üzerine de Refik Saydam Enstitüsü farmakoloji Direktörlüğünü muhafaza ettim. Tıp Fakültesinin farmakoloji Enstitüsü halen Refik Saydam Enstitüsünün farmakoloji şubesinde bulunmaktadır. Bu suretle tanzim edilmekle organizasyon problemlerinin iyi bir surette halledilmiş olması bilhassa Sağlık Bakanı Bay Dr. Behçet Uz, Müsteşar B. Dr. Ekrem Tok, Refik Saydam Enstitüsü birinci Direktörü Bay Dr. Niyazi Erzin ve Tıp Fakültesi Dekanı Bay Ord. Prof. Dr. General Abdülkadir Noyan'ın ve mesai arkadaşlarının yardımına borçludur.

Bu suretle farmakoloji faaliyetinin muhtelif kollarının yani halk sağlığı hizmetinin, ilmi ve öğretim faaliyetile karşılıklı olarak doğrudan doğruya birbirleriyle uyması ve yardım etmesi mümkün olmuştur.

İlk evvelâ Refik Saydam Enstitüsü farmakoloji şubesinin faaliyetinin esas hatlarını bildirmek isterim.

1) Türkiyede yeni yapılmış veya dışarıdan sokulan bütün ilaçların (Spesialiteler) resmi farmakolojik kontrolü, ilaç fabrikalarının mümes-silleri bütün yeni müsaade edilecek ilaçlar için Sağlık Bakanlığına müracaat ederek aynı zamanda birer nümunelerini vermeleri lazımdır.

Ticaret müsaadesi (ruhsatname), Bakanlıktan alınacak diğer talimat lera edildikten sonra nümunenin Refik Saydam Enstitüsünde müsbet bir netice vermesinden sonra verilir. Muayenede ârsizli tarafından tam olarak bildirilen preparatın terkibi kısmen tahlil suretile Refik Saydam Enstitüsü Kimya şubesinde, kısmen biolojik olarak farmakoloji şubesinde kontrol edilir. Farmakolojik kontrol, bundan başka eksperimentel olarak ve dolayısıyla Literatürde neşrolunan şifa tesiri ve toksik tesirinin tesbiti esasına göre dir.

Farmakolojik kontrol ilacın teknik olarak mühim olan imâl şekline ve aynı zamanda ambalaj üzerinde ve Prospektuste bildirilen malûmatın tetkikine de şâmil dir. Farmakolojik tetkikte kimya şubesinin tahlil neticesi ve muayyen vakalarda bakteriyoloji ve imunbiyoloji şubelerinin muayeneleride nazarı itibare alınır.

Çünkü ancak bütün bu muayenelerden ilacın farmakolojik değerinin tam levhası meydana çıkar.

2) Ticarete bulunmakta olan ilaç preparatlarının sonraki kontrolü:

Bu muayene usûlen yalnız eğer bir şüpheli ve yahut kullanmada bir arıza dolayısıyla hekimler, mahkeme, polis ve yahut eşhas tarafından ihbar vakı olursa yahut bizim tarafımızdan lüzum gösterilirse yapılır.

3) Reçete ile yapılan ve şikâyeti mucib olan ilaçların muayenesi:

4) Doğrudan doğruya Sağlık Bakanlığının ve yahut diğer dairelerin, mahkemenin, polisin, hastahanelerin, doktorların talebi ile yapılan toksikolojik muayeneler.

5) Haşarların ve diğer muzur hayvanların itlâfına yarayan preparatların resmi kontrolü.

6) Keyf zehirlerinin meydana çıkarılması.

7) Ekseriya Sağlık Bakanlığından olmak üzere vakadan vakaya sıralanan ticaretteki kozmetik maddelerin farmakolojik kontrolleri.

8) Halk ilaçları, çocuk düşürme ilaçları, bundan başka gebelik reaksiyonları ve buna benzeyen muhtelif muayeneler.

Tabela I

1936 dan 1947 ye kadar olan istatistik

	1936	1937	1938	1939	1940	1941	1942	1943	1944	1945	1946	1947
Ticarət məhsuləti verilməmiş Yarıq Yaxınca məhsuləti ilə preparatların təl. Preparatlar ə bədd	0	154	132	139	80		00	79	128	95	117	228
Hac kontrol müayinələr	0	80	135	137	130		92	159	140	74	282	516
Təknoloji müayinələr	0	23	32	48	87		104	90	76	107	100	101
İnspektisiya işləri	0	—	—	15	29		0	19	29	17	17	26
Keyif verid zərurət	—	16	12	75	80		16	31	62	53	42	58
Kosmetiklər	—	—	—	—	—		—	—	—	70	201	0
Müxtəlif müayinələr	1	4	19	65	25		28	21	14	32	15	16
Ümumi rəqəmlər		səyulanmışdır.										
Yekün	25	283	433	518	323	308	340	307	472	329	886	1085

Şimdiye kadar bildirilen muayeneler hemen daima farmakolojik tecrübelerle yapılmaktadır.

9) Son grup umumî sağlık bakımını alâkadar eden meselâ sıralı toksikolojik meseleler, Malarya ve âfetlerle mücadeledeki farmakolojik muayeneler, Vitamin ve diğer halk beslenmesine ait meseleler gibi olan muhtelif farmakolojik ve toksikolojik meselelerin experimental raporlarına dair değildir.

Sahife 139 daki tabelada faaliyetimizi toplamış olan bir istatistik gösterilmiştir.

İstatistiğin izahı için tamamen administratif mahiyettekilerin ithal edilmediğine işaret olunur. 1941 senesinin istatistiği harici sebeplerden dolayı ayrı ayrı gösterilmemiş bilkis yalnız raporların toplu sayısı bildirilmiştir.

Görüldüğü gibi çalışmaların sayısı 1936 - 1940 senelerinde her sene artmış 1941 senesinde sonradan yine artmak üzere azalmış ve nihayet 1947 senesinde bir rekor yüksekliği olan 1000 in üzerine yükselmiştir.

Harpten sonra muayenelerin artması ilk sırada yeni dahili ve yahut bu zamana kadar Türkiyede temsil edilmeyen yabancı firmaların Türkiyede yapmış oldukları yeni ilaç tekliflerinden mütevellittir.

İlaç muayenelerinin neticeleri

Yeni firmaların meydana çıkması yalnız yeniden yapılan müracaatların artmasına müessir olmamış aynı zamanda farmakolojik sebeplerden dolayı kabul edilemeyen preparatların yüzde nisbetini yükseltmiştir. 1936 dan 1944 e kadar reddedilenlerin yüzde nisbeti müracaat edilen spesiyallerin $\frac{1}{5}$ ve $\frac{1}{10}$ unu teşkil etmiş, 1945 senesinde $\frac{1}{12}$ üstüne çıkmıştır. 1946 ve 1947 senelerinde red edilen preparatların sayısı tabela 2 de gösterilmiştir.

(Tabela 1 deki mutlak sayılarla mukayese ediniz)

Listenin gösterdiği üzere 1946 senesinde red edilenlerin yüzde nisbeti Türk ve yabancı yeni preparatlarda hemen hemen aynı miktardadır. 1947 senesinde reddedilenlerin miktarı yabancı preparatlarda yerlilere nazaran ehemmiyetli derecede yüksektir. İlaçların sonradan yapılan kontrollerindeki red edilenlerin $\frac{1}{10}$ de nisbetinin yeni bildirilen preparatların muayenesindeki nazaran daha çok büyük olması hadisesi sadece Sağlık Bakanlığının emrinde bulunan Sağlık Müdürlüklerinin muayyen şüpheli preparatları takip ve bunları bize şüpheli görerek göndermesile izah olunur.

Tabela 2

	Ticaret müessesesi mahsulü ile yapılan muayeneler		İlaç kontrolü muayeneleri
	Yerli	Yabancı	Red
1947	Red % 18	Red % 18,5	Red % 38
1946	Red % 19	Red % 26,5	Red % 62

İlaçlarla yapmış olduğumuz muayenelerin neticelerini bir kaç misalde yakinen bildirebilmek için aşağıda gösterilen farmakolojik hükme ait umumî esasların bildirilmesi lâzımdır:

Preparatların bilhassa aşağıdaki şeraiti haiz olmaları icab eder.

1) Terkipleri bakımından âmilinin bildirdiğine uymalıdır.

2) Terapötik tesirleri ilmi esasa dayanmalıdır.

3) Toksik ve tâli tesirleri tahammül edilür ölçüyü geçmemelidir.

4) Evsaf ve şekli farmasötik usullere uygun olmalıdır.

5) Ambalaj üzerinde ve Prospektüsde bildirilenler hakikate tevâfuk etmeli ve mübâlağalı iddiaları ihtiva etmemelidir.

6) Miktar ve kullanma tarzları doğru ve maksada uygun bir surette yapılmış olmalıdır.

Bunlardan anlaşıldığına göre gerek yüksek toksisiteli ilaç Preparatları gerekse terapötik değeri hiç olmayan yahut kontrol muayenesinde yapılan iddiaları bir esasa istinat etmeyenlerin ticarete çıkarılmasına müsaade edilmemektedir.

Diğer taraftan terapötik değeri daha tamamen görünmemiş fakat literatür tebliğlerine dayanarak bu tesiri muhtemel olan ilaçlara müsaade edilebilmektedir. Bu son noktanın, Türk hekimlerini yeni ilaçlarla tecrübe yapmaktan alkoymamak ve diğer taraftan ciddi araştırmalar yapanlarla ilaç istihsal edenlerin inisiyatiflerine engel olmamak bakımından bilhassa ehemmiyeti vardır. Bilhassa Türk ilaç endüstrisini teşvik etmedeki gayretimiz muayene raporlarımızın uygun hallerde ıslah edici işaretleleri de ihtiva etmesi ile de tezâhür etmektedir.

İlaç preparatlarının reddini mucip olan sebebler teferrüatı ile beraber bir kaç misalle açıklanmıştır.

Büyük bir grup Hormon yahut Organ preparatlarını temsil etmekte olup bizim tarafımızdan yapılmış olan biolojik test tecrübelerinde dekla-

rasyona nazaran hiç yahut çok hafif bir tesir göstermişlerdir. Bundan başka buraya tesiri hemen hiç isbat edilmemiş Organ preparatları da da-
hildirler. Pratik olarak tesirsiz olmak üzere müteaddit testis ve over pre-
paratları bulunmuş olup bunların ekserisi kurutulmuş bezlerin tozlarını
ihtiva etmektedirler. Bazı ekstre preparatları da hemen hemen hiç mües-
sir değildirler.

Hypofiz ön ve arka lobları preparatları eğer ağızdan kullanmak için
tayin edilmiş iseler esas itibariyle kabul edilmemişlerdir.

Gonodatrop Hormon preparatları imâli için kullanılan esas madde
ambalaj üzerinde bildirilmemişse red olunmaktadır: Gebe idrarı, beygir
serumu, Hypofiz ön lobu ve sair. Çünkü Hormonun çıktığı yerin insan-
daki tesiri için büyük önemi vardır.

Dikkate değer olmak üzere son senelerde daima Diabete karşı olmak
üzere ağızdan kullanılmak üzere bir sıra pankreas preparatları bildiril-
miştir. Tabiatıyla bunlar red olunmuştur. Dayanıklığı mahdud olan bazı
Hormon preparatları, gönderilmiş olan yeni nümunelerindeki yahut tica-
retten alınmış ve kontrol için gönderilmiş olan nümunelerdeki kullanma
müddetinin geçmiş olmasından dolayı red olunmak mecburiyetinde ka-
lınmıştır. Bu bilhassa Insulin için vârittir. Bazı Insulin preparatları kul-
lanma müddetinin bitmesinden iki sene sonra da tavşan kan şekeri üze-
rine esas tesirlerini yapmış olsalar dahi diğer preparatlar aynı müddet
içinde % 50 den daha fazla olmak üzere tesirlerini kaybetmişlerdir.

Tesirleri âmilleri tarafından da ciddi olmayarak kabul edilebilen
kurutulmuş meme, prostat, böbrek, beyin ve buna benzer müteaddit or-
gan preparatları aynı surette kabul olunmamışlardır. Bununla beraber bu
bezler içinde günün birinde müessir maddelerin bulunabileceği hakkında
katı hüküm verilmemiştir.

Mamafî bildirilmiş cinsden olup muayene için gönderilen Organ pre-
paratlarının tesbit ve kontrol edilebilen her hangi bir tedavi değerini haiz
tesire malik oldukları hakkında hiç bir makul sebep bildirilmemiştir.

Bu gibi değersiz ve ekserisi pahalı olan maddeler için bazı memleket-
lerde sayısı az olmayan fabrikaların görünüşte halen de müşterileri bulma-
ları hayret edilecek bir şeydir.

Bu gibi yalancı ilmi preparatları tasvir için bir kaç misal zikrolun-
muştur. Bir fabrikadan içerisinde az miktarda olmak üzere sürrenal, over,
testis, beyin veya sinir sübstansı gibi kurutulmuş toz halindeki organları
ihtiva eden draje şeklinde bir preparat gönderilmiştir. Bazı drajeler bu
sübstansların bir kaçımlı komprime halinde ihtiva etmekte idiler. Bu ilâ-
cın prospektüslerinde bundan başka aşağıdaki malûmat bulunmuştur :

"Hususî bir metoda istinad ederek (bu metod bildirilmemiştir) taze

guddelerin (Hormon, Biokatalizatörler, Cosübatanslar) bütün elementleri fizyolojik aktif halleri ile tesbit edilmiştir." Ve bundan başka "elde olunan mahsul hayattar dokunun bütün evsafına malik bulunmaktadır ki bu daha oksijen asınıle etmesi hadisesinden de anlaşılmalıdır."

Bu gibi manâsız yalancı ilmi iddialar için bir kommentar yapmağa hiç lüzum yoktur. Bununla beraber daha bir kaç misal zikrolunmuştur.

Her birinde 100 mgr. kurutulmuş prostat ve memeden mütesekkil ilaç prostat rahatsızlığı, sistit, idrar kesesi konjestyonu gibi hastalıklara tavsiye edilmiştir.

Diğer maddelerle beraber az miktarda pankreas ve over ihtiva eden bir ilaç kadınlarda varis için verilmiştir.

Over yerine testis tozunu ihtiva eden bunun aynı bir ilaç erkeklerde varis ve hemoroidlerin tedavisi için yararlıdır.

Bir çok vakalarda tesiri olmayan tesiri olanla yahut en azdan tamamen tesiri olmayan maddelerle karıştırılmıştır. Bu meselâ az miktarda Stilböstrol, testis, beyin, bromür potasyum, Yohimbin, Vitamin B, caleiferol, calcium lacticum ve taze Hypophyse kombinasyonlarında vakidir.

Bu tabletler muayyen bir endikasyon bildirmeksizin kadınlar için tavsiye edilmiş ve iddia edildiğine göre mutad olarak 300 tablet vücudü sağlam bir vaziyet ve canlılığa sokmak için kâfi bulunmuştur. Eğer bu miktar bununla beraber muvaffakiyet temin etmezse küre devam edilmesi lâzımdır.

Bu gibi Prospektus propagandalarının nervöz, labil kimselerde tahayyül ettikleri hastalıkları hakkında telkin yapacağı yahut hastaları hakikaten yanlışlığa sevk edebileceği anlaşılmalıdır.

Vitamin preparatları arasında bir kaç tane deklarasiyona tevâfuk etmeyen az miktarda vitamin ihtiva eden yahut az tesir derecesi gösteren preparat da bulunmaktadır.

Bu bilhassa Vitamin A, fakat B₁ ve C preparatlarında da müşahede olunmuş olup bunlar Vitamini çok ufak olarak taksim edilmiş talk, nişasta yahut kömür gibi sıvağlar ihtiva eden tablet yahut toz şeklinde yapılmış olup havanın girmesine karşı korunmuş olanlardır.

Bu gibi haller Literatürde de bulunmaktadır.

Böyle bir kaç preparatda aydan aya vitamin miktarının azaldığını takib edebildik.

Tesirsiz olduğundan dolayı red olunmuş olan ilaçlar için misaller olmak üzere şunlar söylenir:

Dayanıklı olmayan sulu Penicillin mahhülleri.

Çok az tesir gösteren eskimis, sararmış Novokain - Adrenalin mahhülleri yahut ampullerdeki bozuk alkaloid mahhülleri.

Klinikte tesiri hakkında hiç bir Literatür olmayan yeni şematerapötik olarak medhi olunan ilaçlar da kabul olunmamaktadır.

Aynı hadise Diabete karşı kullanılmama tavsiye olunan esası nebati olan müteaddit ilaçlar için de vakidir. Bunlarda gerek hayvan tecrübelerimiz ve gerekse klinik tecrübelerle ilacın zehir olmadığı tesbit ettikten sonra kan şekeri üzerine her hangi bir tesir görülmemiştir.

Aynı şey halk tababeti tarafından Malaryada tesiri olduğu bildirilen Marrubium, Artemisia, Centaurea cinsleri ve Berberis vulgaris gibi bir takım acı nebati preparatlar için varıddır.

Zerk Mahlülleri

Harp seneleri içerisinde bize Sağlık Bakanlığı vasıtasıyla illerdeki hükümet tabibleri tarafından defaatla ticaretteki ampuller, ilk sırada Calcium - Glukonat mahlülleri, sonra askorbik asit ve Aneurin mahlülleri kontrol muayenesi için gönderilmiştir. Ampul mahlüllerinin damardan yapılan zerklerinden sonra hiç beklenilmeyen arızalar, bu meyanda harezet yükselmeleri, şiddetli kan kasıncı düşmesi ve kollaps olduğu bildirilmiştir. Şüpheli ampul mahlüllerinin bizim bakterioloji şubemiz tarafından yapılan muayenesi tamamen steril olduklarını göstermiştir. Bundan başka da ne kimyasal ve ne de biolojik olarak terkipte bir hata yahut pyrogene maddelerin mevcudiyeti tesbit olunmamıştır. Buna mukabil istisnasız olarak bütün şüpheli ampullerde az veya çok, müteaddit, ekseriya ufak, mamafi yandan yapılan suni tenvir ile gözle iyi görülebilen muhtelif cinsden solit parçacıklar bulunmuştur. Bu parçacıklar arasında tanımlar şunlardır :

Kristale benzeyen sıcakta erimeyen parçalar, süzgeç kâğıdı lifleri, havanın tozu, fırça kılı parçacıkları (muhtemel olarak temizlerken husule gelmekle) cam kırıntıları, kömür parçaları (görünüşte ampullerin kapatmak için eritilmesinde husule gelmiş) ve cam parçaları. Diğer cinsten olan muhtelif parçacıklar iyice anlaşılmamıştır.

1942 senesindenberi bu gibi solit parçacıkların seneden seneye sayısı artmak üzere, ticaret müsaadesi almak maksadiyle ilk muayeneye gelen yeni ampul preparatlarda da bulunmuştur.

1946 senesinde içerisinde solit parçacıklar bulunan ampuller bilhassa çoktur. Biz bu gibi ampul mahlüllerinin ne dereceye kadar kullanmaya yaradıklarını tetkik ettik.

Ekseri farmakopülerde, Türk kodeksinde de hiç bir anlaşmazlığa mahal kalmadan şunlar istenilmektedir: Injection mahlülleri tamamen berak olmalıdırlar. İsviere farmaköpesinde buna fizyolojik tuz mahlülü, izotonik glikoz mahlülü ve Ringer mahlülü bahislerinde şu ilâve olunmuş-

tur. "Mahlül hiç bir sâbih madde artık görünmeyinceye kadar defaatla süzülür."

Alman farmakopesi komentârında: "Cilt II sahife 506" da şunlar zikrolunur: "fizyolojik tuz mahlülü yalnız tamamen berrak olmalı ve ekseriya camdan çıkan bilhassa sâbih parçacıklardan arı olmalıdır."

En aşıkâr olarak U. S. A. farmakopösi ifade etmektedir :

Münhal ilâçların mahlüllerinden müteşekki olan enjeksiyon mahlülleri berrak olmalı ve hiç bir bulanıklık olmamalı ve aynı zamanda gözle görünen mahlül beyaz ve siyah bir zemin önünde 100 Voltluk bir lâmbanın veya bunun benzerinin vermiş olduğu refleks ziyası altında erimemiş kısımlar göstermemelidir.

Weichhorz - Schröder'in "Galenik ilâçlar ve ilâç şekilleri için fabrikasyon metodları" kitabında enjeksiyon mayilerine solit yabancı parçaların nasıl karışabileceği, mahlüllerin nasıl muayene edilmeleri lâzım geldiği, hangi metodla bu karışmalardan kaçınılacağı ve yahut bertaraf edileceği tafsilâtla olarak bildirilmiştir. Bütün bu söylenenlerden anlaşıldığına göre her halde enjeksiyon mahlüllerinin içerisinde erimemiş parçacıklar veya bulanıklığın mevcudiyeti farmakopölerin talimatları ile tezat teşkil etmektedir. Bilhassa entravenöz zerklerde bu gibi mahlüllerle zarar husule gelip gelmeyeceği meselesi meydana çıkmaktadır. Burada ilk evvelâ bilhassa Salvarsan ve Neosalvarsanın damardan yapılan zerklerinde olduğu gibi nitritoid reaksiyonlarına işaret olunur. Bu nâhoş tesirler salvarsanın az veya çok olarak kolloid şekilde erimesi ve bu sebepten damardan zerklerde kan kolloidleri ve hatta kanda çöküntüler husule getirebilmesine atfolunmuştur.

Bu sebepten Nitritoid kriz fizyolojik yabancı cisim tesiri olarak düşünülmüştür.

Nitritoid krizin ârâzi eksitasyon, korku, cilt kızarması, terleme, öksürük, başlönmesi, başağrısı, kusma, üşüme hissi, ateş ve mafsâl ağrılarından ibarettir. Ciddi vakalarda ağır astma, siyanoz, kan basıncı düşmesi, kollaps, asfiksi husule gelir ve akibeti ölüm olabilir.

Kan kolloidlerinin flekulasyonu ve nitritoid reaksiyonlar Solmann'ın bir derlemesine göre (bazı müellifler meyanında Hanzlik'in tecrübelerine dayanarak) intravenöz zerklerden sonra aşağıdaki mayilerden husule gelmektedir.

1) Baryum sulfat, camphre, kömür, çini mürekkebi, Fullererde, kaolin, yağlar, zamlar, vesairenin süspansiyonları...

2) Kolloid metal, Metaloit, Arsen sulfid, U. S. nin süspansoid kolloidi.

3) Acacia, agar. (Jeloz), pektin, nişasta, traganth gibi karbon hidrat emülsiyon kolloidi.

4) Proteinler.

5) Az veya çok kolloid karakter gösteren Kougo kırmızısı, jansiyan viole, merkürokrom gibi boya mahlülleri.

Çok defa erimemiş parçacıkları ihtiva eden damardan yapılan ilaç mahlüllerinin zerkindeki tehlike ve tabii tesirler hakkında etraflı klinik müşahedeler ve Literatür malûmatı E. Reimann tarafından (Ars medisi 1943 No. 3, 4, ve 5) bildirilmiştir. Bu müellif de tâli tesirlerin hiç spesifik karakter göstermediğini ve zerk edilen münhal maddenin cinsi ile hiç mü-nasebeti olmadığını tebarüz ettirmektedir.

Müellif diğer hususat arasında erimemiş cisimlerin mevcudiyeti bakımından muayene edilmemiş olan "tetrayodfenoltalein" ampullerindeki mahlüllerin damardan zerklerinden sonra görünen kendi müşahedelerini bildirmekte olup ortalama 3.000 hastanın vasatı olarak 30 unda az veya çok umumî araz zuhur etmiştir. Tabii tesirlerin ağırlığı miktarların büyüklüğü ile alakalı değildir. Bundan sonra Reimann tarafından içerisinde kaba yahut yalnız çok az miktarda rüsüp tesbit edilmiş olan ampullerin bilhassa kullanılmasında umumî tezahüratın daha şiddetli zuhur ettiği tesbit edilmiştir. Yalnız tamamen berrak ampul mayilerinin zerk edilmesinden sonra tabii tesirlerinin sayısı ehemmiyetli olarak azalmıştır. Bundan başka enjeksiyon mayilerinin basit surette süzülmesinin bulanıklığın ve tâli tesirlerin bertaraf edilmesi için kifayet etmediği de tesbit olunmuştur. Ancak tamponlama ile bulanıklık tamamen bertaraf edildikten sonradır ki 250 hastadaki tecrübelerde hiç bir vakada artık her hangi bir zararlı tesir müşahede olunmamıştır. Analog müşahedeler Reimann tarafından, uzun zaman durmakla çok hafif bir rusup gösteren "Calcium Glukonat" mahlülleri ile de yapılmıştır. Burada da damardan zerklerde evvelce sık görünen tâli tesirler ampullerin ısıtılması ile içerisindeki az miktardaki rüsübun erimesinden sonra artık müşahede olunmamıştır. Reimann tarafından bildirilmiş olan ve kısmen ağır olan ârizaların erimemiş maddelerle olmayıp bilâkis sabit parçacıklardan husule gelmiş olduğu hükmüne varılmıştır. Literatürlerden daha başka raporlar olmak üzere Silisik asidin süspansiyonlarının hayvan tecrübesinde intravenöz zerklerinde müşahede olunan mikroskopik Organ değişiklikleri hakkındaki malûmatı almaktayız.

Garbener ve Cummings Silisik asit süspansiyonlarının 1 - 12 mikron kutur büyüklüğündeki parçacık büyüklüğü ile olmak üzere tavşanda büyük parçacıkları akciğerde orta büyüktekileri dalakta ve karaciğerin lemf bezlerinde ve en ufak parçacıkları karaciğerde bulmuşlardır. Ufacık parçacıklar kaba noduler karaciğer sirozu şeklinde olmak üzere şiddetli, patolojik tegayyürat ile vâsi surette paranzim karabiyeti ile müte-

rafik olarak muayyen safhalarda sonradan bir rejenerasyonun takip ettiği tağayyürat husule getirmiştir.

Orta büyüklükteki 3 - 6 mikron parçacıklar yavaş yavaş ilerleyen tağayyürat olmak üzere dalakta ve karaciğer lenf guddelerinde gösterilmiştir. Büyük slişik asit parçacıkları (10 - 12 mikron) akciğerde hafif yabancı cisim reaksiyonları husule getirmektedir.

Brewer ve Dunning tecrübelerinde cam suspansiyonları ile damardan zerkler yaparak oldukça massif dozların sık ve uzun zaman defaatla yapılmak suretiyle ağır organ bozukluklarının husule geleceğini görmüşlerdir. Müellifler, fakat acıkca her hangi bir şekilde görünebilir parçacıklar ihtiva eden ampul mayilerinin insanda hiç bir suretle tavsiye edilmemesi lâzım geldiğini tebarüz ettirmişler ve enjeksiyon mayilerinin itinalı surette süzülmesini tavsiye etmişlerdir. Bir çok sağlam ve iyi bakılmış tecrübe hayvanlarının akciğer ve karaciğerinde yabancı besin reaksiyonlarının zuhurundan sonra ciddi klinik semptomların husule gelmemesi, hasta insanın da aynı surette emin bir vaziyette olduğuna dair hiç bir garanti veremeyeceği de gözden kaçırılmamalıdır. Aynı zamanda bildirilmiş olan tecrübe hayvanlarında, insanda tecrübe hayvanlarına nazaran görünüşte çok şiddetli zuhur eden ve kolay teşhis olunan nitritoid reaksiyonlar meselesi de nazarı itibare alınmamıştır. Çünkü bizim kendi tecrübelerimizde de tecrübe hayvanlarına insanda bulantı, korku hissi, hararet artması veyahut kollaps husule getirmiş olan ampul mayilerinin damardan zerkinde hiç bir aşikâr reaksiyon müşahede olunmamıştır.

Enjeksiyon mayilerinin vaziyeti ve meselesi hakkında Sağlık Bakanlığına tafsilâtli rapor verdikten sonra Bakanlık tarafından hususi bir surette yapılmış olan ve aynı zamanda üye ve raportör olarak dahil olduğum farmaköpö komisyonu mühim noktaları aşağıda gösterilen karara varmıştır.

1) Mahlüllerin enjeksiyon preparatları bulanıklığı ve erimemiş parçacıkları bakımından U. S. A. farmaköpösi metodlarına göre tetkik olunur.

2) Bulanıklık ve parçacıklar ihtiva eden mahlüller damardan kullanılmaya uygun değildir.

3) Parçacıkların sayı ve büyüklüğü az ise mahlüllerin ikinci bir iş'ara değin cilt altından ve adale içerisine zerk olunmasına müsaade edilebilmektedir.

Harp zamanlarında görülen ampul mahlüllerinin fenalaşmalarının artması için tahmin edilen esas sebep olarak harp vaziyetleri dolayısıyla eski ampul camı imalatının fevkalâde güç olması dolayısıyla tamamen temiz ampul camlarının elde olunmamasındandır. Aynı şey kusursuz surette yapılan filtre cihazları için de varittir.

Mamafih bizim muayenelerimize göre, son aylarda müteaddid fabrikalar tarafından yine oldukça temiz ampul mahhülleri ve hatta kısmen tamamen berrak ve içerisinde yabancı cisim hiç bulunmayan mahhüllerin ihzarı mümkün olduğu takdir olunmalıdır.

Şimdi toksisitesi yüksek olan ilaç preparatlarından bir iki misal zikretmek isterim :

Bir kaç eski ve soğukta tutulmamış olan Neosalversan preparatı faredeki toksisite tecrübelerinde enternasyonal preparata nazaran oldukça toksik olduğunu göstermiştir. Bunlar ticaretten alınmıştır. Harpten sonra esas itibariyle hiç bir eski preparat kullanılmamıştır.

Bazı ilaçlarda doz meselesi mevzu bahis olmuştur ki buna dair misal olarak müşbil ilacı olan Fenolftalein zikrolunur.

Son zamana kadar bazı müellifler tarafından, klinik tecrübelere istinad ederek Fenolftaleinin bazan görünen cilt reaksiyonlarından sarf-nazar edilerek büyük dozlarda da tamamen zararsız bir ilaç olarak kabul olunmuştur. Başka tebliğlere göre, 0,1 gr. etrafındaki mutad dozlar bazı şahıslarda bilhassa böbrek, bağırsak, dolayın sistemi ve ciltte olmak üzere ağır zehirlenmeler husule getirmektedir. Ölüm vak'aları da bildirilmiştir. Çocuklar kontrolsüz olan tatlı Fenolftaleinli ilacı yemekle tehlikeye düşmüşlerdir. Solomon'un bildirdiğine göre "Amerikan food and drug administration" ve "Amerikan Medical association" tarafından Fenolftaleinin hiç fark gözetilmeden kullanılmasına karşı açıkça ihtarda bulunulmuştur.

Kendim bir sabah Ankara'da Dr. Talat Vasfi Öz tarafından bir hastaya çağrıldım; ve bu hasta bir kaç saat evvel şiddetli amel, kolik ve kusma ile hastalanmıştı. Biz hastayı kendinden geçmiş, ağır kollaps içinde bulduk. Nabız hemen hiç duyulmuyordu. Bir kaç defa adrenalin zerk ettik ve bir kaç defa değişen halinden sonra hastayı hastahaneye tevdi ettik ve hasta aynı gün içinde iyileşmiştir. Eu vakada aslan sağlâm olan şahsa bir gece evvel iyi bir misafir yeneğinden sonra ev sahibi tarafından iyi hazmettirmek için bir tablet verildiği ve bunun üzerine bir kaç saat sonra hastalandığını öğrendik.

Getirilen diğer tabletlerin muayenesi, her tablette 0,2 gr. Fenolftalein olduğunu göstermiştir. Bu sebeplerden dolayı Türkiye'de bulunan Fenolftalein müşbil ilacı preparatları için Amerikan farmakopösinde tesbit olunmuş olan yani 0,06 gr. mikdarı bir defalık doz olarak teklif ettik.

Yüksek toksisiteleri yanında kâfi derecede esaslandırılmamış olan şifa tesiri dolayısıyla red olunmuş olan ilaçlar arasında halk tababeti tarafından tertib olunmuş bir kaç preparat da vardır ki bunlar meselâ "Pegannau Harınala" (Türkiye'de çok görülür.) ile Hemoroid merhemleri, Hellaborus yahud Veratrum ihtiva eden nozle tozu vesairedir. Aynı zaman-

da Türk ilaç nebatlarını kıymetlendirmek için teşvik ederek yardım etmeğe gayret etmekteyiz.

Prof. Dr. Veteriner Nureddin Öktefi'nin teşviki ile veteriner Mustafa Güley halen Trabzon mühitinden topladığı bir kaç zehirli ve ilaç bitgilerin Enstitümüzde farmakolojik muayenelerini yapmaktadır. Bu muayenelerde bir takım enteresan neticeler alınmış olup bilahare neşrolunacaktır.

Biz de Türkiye'nin bazı yerlerindeki zehirli ve ilaç bitgilerin tesir derecelerini tayin ettik (meselâ Ankara etrafından Ephedro nebrosensis, Hysocyamus cinsleri ve Karadeniz sahilleri sahasından Rhododendron flavum vesaire gibi).

Kozmetik :

Kozmetik ilaçların satılması Sağlık Bakanlığına ihbar mecburiyetine tabi değildir. Bununla beraber zaman zaman müteaddit kozmetikler Bakanlık vasıtasıyla ticarettten alınmış ve Enstitümüze muayene için verilmiştir. 1946 şenesinde muayene edilen 201 preparattan 51 ine itiraz edilmiştir. Bu itirazların bazıları yalnız teknik hatalar olmak üzere meselâ cilt kremlerinin karıştırılmasına aittir. Esası olmayan propaganda yahut toksikolojik sebeplerden dolayı yapılan itirazlar enteresandır. Bir kaç cilt kremi ve saç suyu vitaminli olmak üzere methedilmiş, halbuki içerisinde hiç bir vitamin ihtiva etmediği görülmüştür. Bir kaç kozmetik acıbadem parfümü olarak Nitrobenzol yahut esas mahlül maddesi olarak tetraklor karbon ihtiva etmesinden dolayı men edilmek mecburiyetinde kalmıştır. Bazı, ticarettte bulunan kozmetiklerin hazırlanmaları eczahanede yapılması mecburi olan ilaç preparatlarının nizamına tabi bulunmakta idi, meselâ B - Naphtol ve yahut Resorcin ihtiva eden cilt kremi gibi Iodlu masaj ilacı her gün kullanılmak üzere şişmanlar için tavsiye edilmiş olup bunlar da aynı surette kozmetikler olarak kabul edilmemiştir. Çünkü eğer böyle bir preparat zayıflamayı mucib olursa bunun başha sebebi cilt vasıtası ile rezorbe olan Iyodun tesiri iledir ki bununu tehlikeleri malümdür.

Bir saç bakımı ilacı karaciğer sirozundan muztarip olan bir hastada müteaddit defalar sık olarak kullanmadan sonra şiddetli ter dökme, tükürük ifrazı ve bulantı husule getirmiştir. Muayenede içerisinde pilokarpin bulunmuştur. Bu gibi ilaçlar da aynı surette eczahanede ve reçete ile yapılması lazım gelen ilaçlar olarak kabul olunur. İçerisinde parafhenylenidiamin ve diğer saç boya maddelerini ihtiva eden ilaçlar meselesi bizi çok meşgul etmiştir. Şimdiye kadar muhtelif memleketlerde, muhtelif nizamlara tabi tutulmuş olan bu mesele hakkında tafsilâta girmek bizi burada çok işgal eder.

Insektisid ve muzir hayvan ilâçları :

Bu grup için de yalnız bir kaç umumî mülâhaza yapılacaktır. Hastalık nakleden haşaratın, yahut rahatsız edici böceklerle karşı mücadelesinin bilhassa sıcak memleketlerde büyük ehemmiyeti vardır. Kısa bir zaman evvel DDT Türkiyenin güney hudut sahasına giren veba epidemisinin Refik Saydam Enstitü birinci Direktörü Bay Dr. Niyazi Erzincan tarafından suratle ve radikal olarak bastırılmasında ehemmiyetli bir rol oynamıştır. Farmakoloji şubemiz bir çok senelerdenberi insektisid ilâçların eksperimental muayenesi ve mücadele metotlarının tekâmül ettirilmesi için meşgul olmaktadır. Çalışmalarımızın bir çoğunda misal olarak mahlûzaya mücadelesi sırasında Anofel imhası, lekeli hummanın korunması bahsinde olarak bit öldürmesi meseleleri ile, farmakolojiye temas ettiği derecede meşgul olunmuştur. Tesirsiz olan ilâçların tesbit edilmesi icab etmektedir. Diğer çok müessir olanlar yüksek toksisitetlerinden dolayı ayrılmak yahut serbest satıstan çekilmek ve hususî bir nizam tabii tutulmak mecburiyetinde kalmıştır. Çünkü bunlar yalnız tecrübeli personel tarafından kullanılabilir. Türkiye'de de tarım ve hıfzıssıhha bakımından haşarat mücadelesinde büyük bir değişiklik yapan DDT muhtelif maksatlarla hususî olarak kullanma tarzı bakımından bizi daha 1943 senesindenberi meşgul etmiştir. Burada gerek Insektisit ce gerekse toksik tesir noktaî nazarından insan ve diğer sıcak kanlılar üzerine olan tesir nazarı itibare alınmıştır. Mevcut olan serpmeye tozları yanında evlerde yahut bahçelerde uygun olarak kullanılmağa yarayan püskürtücü ilâçlarda mevcut olup bundan başka çamaşırları ve elbiselerin muamelesi için iyi impregnasyon mayileri de mevcuttur.

Halen bu meseleler kısmen halledilmiş kısmen daha üzerinde çalışılmaktadır. Tecrübelerimde 1943 senesinde ev odalarında ve elbise parçalarının impregnasyonunda uygun gelen iyi bir DDT suspensiyonu yapmak için basit bir usul mümkün olmuştur. Alkollik DDT mahlûlleri muayyen nisbetlerde olarak su ile sulandırılmış ve burada DDT ince, süt gibi görünen suspensiyon halinde çökmüştür. Suspensiyon bir saat veya daha uzun müddet iyice kalmaktadır. Bu suspensiyonlar impregnasyonları elde edilmistirki müteaddit defalar yıkamalarda insektisit tesirini muhafaza etmiştir. Bu usul Türkiye'de çok kullanılmaktadır. Çünkü Alkollü fiatı büyük bir rol oynamamaktadır. Zira Tekel Bakanlığı Alkollü bu maksatla ucuz olarak vermekte ve kendisi de Alkollü DDT mahlûlleri yapmaktadır.

Meşgul olduğumuz diğer yeni insektisitler arasında "Gammexan" ve "Velsicol" bildirilir. Gıda maddeleri ambarlarının, gıda nebatlarının ve diğer gıda maddelerinin insektisit maddelerle muayenesi meselesiyle de etraflı olarak meşgul olduk.

Keyif zehirleri :

Resmî makamlar tarafından takip edilen keyif zehirleri arasında Türkiye'de Haşhaş birinci yeri isgal eder. Bilindiği üzere Kenevirden elde olunan bu zamka burada Fars kelimesi olarak esrar denir. Biz her sene polis tarafından müsadere edilen materialden bir çok Haşış nümunelerini muayene etmekteyiz. Farede yaptığımız biyolojik muayene metodunu daha evvelce neşretmiştik. Senelerdenberi vaktimiz olduğu drecede Türkiye'de yetiştirilen muhtelif kenevir nebatının keyif verici zehiri bakımından muayenesi ile meşgul olduk. Çünkü yalnız lif elde etmek için yetiştirilen kenevir nebatı da kenevir eken köylünün hiçbir kabahati olmaksızın ekseriya az veya çok miktarda keyif verici zehir göstermişlerdir.

Bize muayeneye gönderilen keyif zehirleri arasında ikinci sırada ham afyon gelir ki esrara nisbetle ancak ehemmiyetsiz bir rol oynar. Morfin, Heroin ve kokain gibi diğer keyif verici zehirler tevkâlâde nadir olarak görünür.

Toksikolojik Muayeneler

Toksikolojik bakımdan meşgul olunan en enteresan vakalar gıda maddeleri ile olan zehirlenmelerdir. Misal olarak kısaca aşağıdaki muayeneler bildirilmiştir :

Karadeniz sahilinden zehirli bal. Bu balda arılar tarafından RRhododendron poticum (Kara ağrı) ve Rhododendron flavum (Sarı ağrı) un çiçek usaresinin emilmesi ile alınan ve hala geçen zehirli Andromedotoxin ihtiva etmektedir. Balda Andromedotoxin'in çabuk tayinine ait olan taraftan yapılmış olan bir metod hakkında evvelce diğer bir yerde neşriyatla bulunulacaktır. Meselâ Barbus fluvialis gibi zehirli balıklar.

Haşhaş kapsülü parçacıklarından tamamen temizlenmemiş olan Haşhaş yağı içindeki Afyon alkaloidleri.

Lathyrismus'a dair muayeneler.

Yemelerde ve içkilerdeki Striknin, Akonitin, Arsenik vesaireye ait muayeneler.

Ekmekte ve unda mevcut olan zehirli yabancı ot aksamı ile husule gelen sağlık bozukluklarının aydınlatılması da bilhassa enteresan olmasından dolayı burada bir kaç misal ile bildirilmiştir.

İnsanda zehirlenme arazi husule getiren ve çavdar mahmuzu yahut delice ihtiva etmesi şüphe edilen bir ekmek nümunesi iç kısmında büyük yeşil mavi boyalı mihrak göstermiştir.

Literatürü tetkik ettikten sonra Rhinanthin'i araştırdık ve ekmek ekstralarının renk taamüllerinin Rhinanthin'in parçalanma mahsulleri ile tamamen birbirine fevafuk olması, bunun artmış olduğunu teyit etmiş-

tir. Rhinanthin glikozidi yedek madde olarak kabul olunarak müteaddit yabancı ot bitgilerinde görünmekte olup Aucubin de denmektedir. Kimyasal bünyesi yakın bir zamanda Karrer ve Schmid tarafından aydınlatılmıştır. Glikozid asit reaksiyonlarda, yani ekmeğe hamurunda da yavaş yavaş glikoza ve toksik olmayan Aglykon Aucubogenin (yahut Rhinanthozyanın) parçalanır ki bundan sonra müteakip parçalanma ile ekseriya yeşil mavi renk husule gelir. Kolayca parçalanmasından dolayı Aucubin (Rhinanthin) bazı araştırmacılar tarafından zehirsiz addolunmuştur. Rhinanthin ihtiva eden bitgiler halk ilacı olarak da kullanılır. Muayenemize ait tafsilât ayrıca nesrolunacaktır.

Bize gönderilmiş olan diğer bir un ve hububat nümunesinin muayenesinde yenerék aynı surette zehirlenme belirtileri husule gelmiş olup burada Delice daneleri bulunmuştur.

Literatürde mutad olarak Delice cinslerinin zehirliliği bir veya bir kaç mantar cinsinin âriz olması ile husule geldiği kabul olunmaktadır. Buna mukabil olarak mantarsız olan zehirli Delice ve mantarlı zehir olmayan delicenin bulunduğuna ait vakalar bilinmektedir.

Hemen umumiyetle zehirli Delicenin Hofmeister tarafından izole edilen 2 zehir ihtiva ettiği dir.

1) Santral tesir eden sinir zehiri Temulin olup bahusus bütün vücudün titremesi ve sallanması ve aynı zamanda pupil genişlemesi husule getirir.

2) Mide bağırsak yolunu tahriş eden bir yahut bir kaç yağ asidi.

Literatürün tetkikinde Delice, mevsimin değişikliğine göre biraz değişik zehirlenme levhaları husule getirebilmektedir. Bu sebepten bitki içinde Temulinden başka sinir zehirleri zuhur edebileceği ve zehirin değişebileceğini zannetmekteyiz. Bu ihtimal bizim tecrübelerimizde bir mesned bulmuştur. Biz Türkiye'de hem zehirli ve hem zehirsiz Delice bulduk.

Ekmeğe şeklinde yenmek suretiyle insanda tagayyürata sebep olan bir buğday unu nümunesinde bol miktarda Deliceden başka zehirli bir yabancı ot bulunmamıştır. Bundan şimdiye kadar tarif olunmamış iki zehir (Delice zehiri a ve b) ekstire edebildik ki bunların tesiri Temuline benzemekte ve fakat bunun aynı değildir.

Delice zehiri a farelerde Labrent refleksinin kendine mabsus tagayyüratını husule getirmekte olup bu tıpkı Labrent ekstirpasyonundaki vücut duruşu reflekslerinin baki kalınmasında Temulinin tesirinin aksine umumî olarak vücut sallanmasına mâni olmaktadır.

Delice zehiri b şiddetli olarak refleks artması ve krampsız olarak titreme göstermektedir.

Her iki zehir termostabildir ve deliceci unda da tâyin olunabilir.

Diğer delice nümunelerinde yalnız delice zehiri b yi az miktarda ola-

rak bulduk, fakat a yı bulmadık. Müteaddit delice nümunesini de toksik bulmadık. Bütün tecrübelerimizden sınır zelininin muhtelif delice nümuneslerinde değişebileceğine hüküm etmekteyiz.

Analog olarak muhtelif çavdar mahnuzu cinslerine işaret olunur ki bunların alkaloidleri aynı surette değişebilmektedir.

Datura stramonium ile kitle halinde zehirlenme

Sağlık Bakanlığı, Sağlık Dairesi Başkanlığından bir ilçe hükümet tabibi tarafından gönderilen iki un nümunesi gelmiştir.

Hükümet tabibi bir köye çağırılmış ve orada bütün bir ev halkını garip bir halde bulmuştuk. Hastalar bir takım hareketler yapmakta ve bağırılmakta imişler. Görünüşte hülûsasyonlar göstermekte ve göze çarpacak derecede pupil genişlemesi olmuştur. 1 - 2 gün sonra belirtiler kaybolmuş ve doktor hastaların yemek yedikten 15 - 20 dakika sonra baş dönmesi, yürümeye emniyetsizlik, ağızda kuruluk, halsizlik, sonra görme kudretinin kaybı ve ağır sınır bulanıklığı ve deliriumdan muztarip olduklarını öğrenmiştir. Hükümet tabibi muayene için bir un nümunesini göndermiştir.

Un ekstiresi ile yaptığımız muayene Atropin ve dolayısıyla Hyoscyamin olması şüphemizi teyit etmiştir. Unun daha etrafı muayenesinde içinde ufak siyahı kepekler görülmüş ve mikroskopik muayenede Datura stramoniumun tohum daneleri okluğunu göstermiştir. Datura alkaloidinin un içindekini tayin etmek için muayyen bir miktarda undan itinalı olarak ekstire yapılmış; ve ekstirenin pupili genişleten tesiri evvelce tarafımdan neşrolunan metoda göre Atropinin taze gözündeki malûm tesiri ile mukayese edilmiştir.

Buna nazaran 100 Gr. undan elde olunan ekstirenin alkaloidi

9,25 mg. Atropin Sulfat yahut
7,7 mg. Atropinbase yahut
3,85 mg. l Hyoscyaminbase'a

tevâfuk etmektedir.

Ortaama hata \pm % 8 kadar. Datura stramonium içindeki bütün alkaloidler \pm 0,4 kadar olduğundan un nümunesinde \pm 1 kadar Datura tohumları karışmıştır. Hububatın Datura stramonium ile karışması ile zehirlenmelerin olması şimdîye kadar bizce bilinmiyordu. Datura stramonium yabancı ot olarak tarlalarda görünür. Bunun tesadüf veya bir maksatla olduğu hakkında hüküm verilemez. (Muayene hakkında daha fazla tafsilât Türk Hijyen ve Tecrübi Biyoloji Dergisi cilt 8, sayı 2 1948 dedir).

Ekspirimentel muayenelerimizin bir kısmı ilmi orijinal mesal olarak yayımlanmış yahut tıp kongrelerinde tebliğ edilmiştir. Bundan başka me-

sai arkadaşım Prof. Dr. Saib Ragıp Atademir tarafından bir sıra kitaplar yayınlanmış olup bunların arasında 2 ciltlik modern tedavi, bundan başka 2 cilt olarak Türkiye'de mevcut olan ilaç preparatları, beslenmeye ait neşriyat, vitaminler vesaire vardır.

Son olarak Ankara Üniversitesi Farmakoloji Enstitüsünün faaliyeti hakkında malûmat verilecektir.

Farmakoloji ve Toksikoloji dersleri haftada 4 saat olmak üzere 2 sömestr müddetle verilmekte ve bu 7 ve 8 inci sömestr için çizilen ders programına göre yapılmaktadır.

Farmakoloji ğretimi aynı surette 2 sömestr olarak haftada 4 saat nazari ve pratik Materia medica dersi ile tamamlanmaktadır. Bu Farmakolojiye bağlı olarak Eczaı Prof. Mustafa Suner tarafından verilmektedir.

Materia medica'da ğrencilerin Alman Universitelerinin nazaran daha esash olarak yetimelerinden dolayı reçete yazma kursu haftada bir saat inhisar ettirililmektedir.

Bir sene evvel Dr. İzzet Kantemir "Lokal anesteziyelerin zehirliiliği ve tesirleri" mesaisi ile doçentlik kabilitasyonunu yapmıştır.

Universite Farmakoloji Enstitüsü ile Refik Saydam Hıfzıssıhha Enstitüsünün ilmi çalışmalarında ilk sırada memleketin ihtiyaçları gözönüne alınmaktadır.

Tarafımızdan yapılan, yani kısmen nerolunmu, ve kısmen yapılmakta olan aratırmalarımız olarak meselâ aşağıdakiler zikrolunur:

İlaçların tesirinde iklimin etkisi:

Besin maddeleri ile toksik zararlar:

Türkiyede ilaç ve zehirli maddelerin ve bu meyanda Kenevirin tesiri:

Muhtelif cinsten zehirlenmeler:

İlaçların Farmakolojik tetkiklerine ait yeni metodlara dair alımalar.

Muhtelif maksadlar için kullanılan insektisit maddelerin tesiri ve kul-manılmasına ait muayeneler vesairedir.

PHARMAKOLOGIE IM DIENSTE DER VOLKSGESUNDHEIT IN DER TÜRKEI

(Nach Vorträgen, die auf Einladung der medizinischen Fakultäten in
Tübingen und Heidelberg gehalten wurden.)

von Paul Pulewka

Direktor der Pharmakologischen Sektion des Refik Saydam Instituts
und des Pharmakologischen Instituts der Universität Ankara.

Es wird über die 13 jährige Tätigkeit der Pharmakologischen Sektion
des Refik Saydam Instituts in Ankara im Dienste der Volksgesundheit
berichtet und an Beispielen erläutert. Diese Tätigkeit umfasst :

- 1) Die Staatliche pharmakologische Kontrolle aller neuen in der Tür-
kei hergestellten und aus dem Ausland eingeführten Arzneipra-
parate.
- 2) Nachkontrollen von Arzneiparaten, die sich bereits im Handel
befinden.
- 3) Die Untersuchung von Arzneien, die auf Rezept hergestellt, Anlass
zu einer Beschwerde gegeben haben.
- 4) Toxikologische Untersuchungen für das Gesundheitsministerium
oder andere Behörden.
- 5) Die amtliche pharmakologische Kontrolle von insektiziden und an-
deren Mitteln zur Schädlingsbekämpfung.
- 6) Ermittlung von Rauschgiften.
- 7) Pharmakologische Kontrollen von kosmetischen Mitteln.
- 8) Verschiedene Untersuchungen, z.B. von Volksmitteln, Abtreibe-
mitteln, Schwangerschaftsreaktionen und dergleichen.
- 9) Gutachten über die öffentliche Gesundheitspflege betreffende
pharmakologisch-toxikologische Fragen.

Ferner wird über die wissenschaftliche und Unterrichtstätigkeit des
pharmakologischen Instituts der Universität Ankara berichtet.

Eine ausführliche Mitteilung in deutscher Sprache wird folgen.
